



منتدى اقرأ الثقافي
www.iqra.ahlamontada.com

علم الجنين الطبي - لانسمان

Lanman's Medical Embryology



تأليف

T.W. Sadler

ترجمة

أ.د. ضياء الدين الجمّاس

أ.د. الطاهر عثمان علي

د. محمد فريد السباعي

مراجعة

أ.د. صادق فرعون

لتحميل أنواع الكتب راجع: (مُنْتَدَى إِقْرَأَ الثَّقَافِي)

پراي دانلود کتابهای مختلف مراجعه: (مُنْتَدَى اقرا الثقافی)

بۆدابه زاندهی جوهره ها کتیب: سهردانی: (مُنْتَدَى إِقْرَأَ الثَّقَافِي)

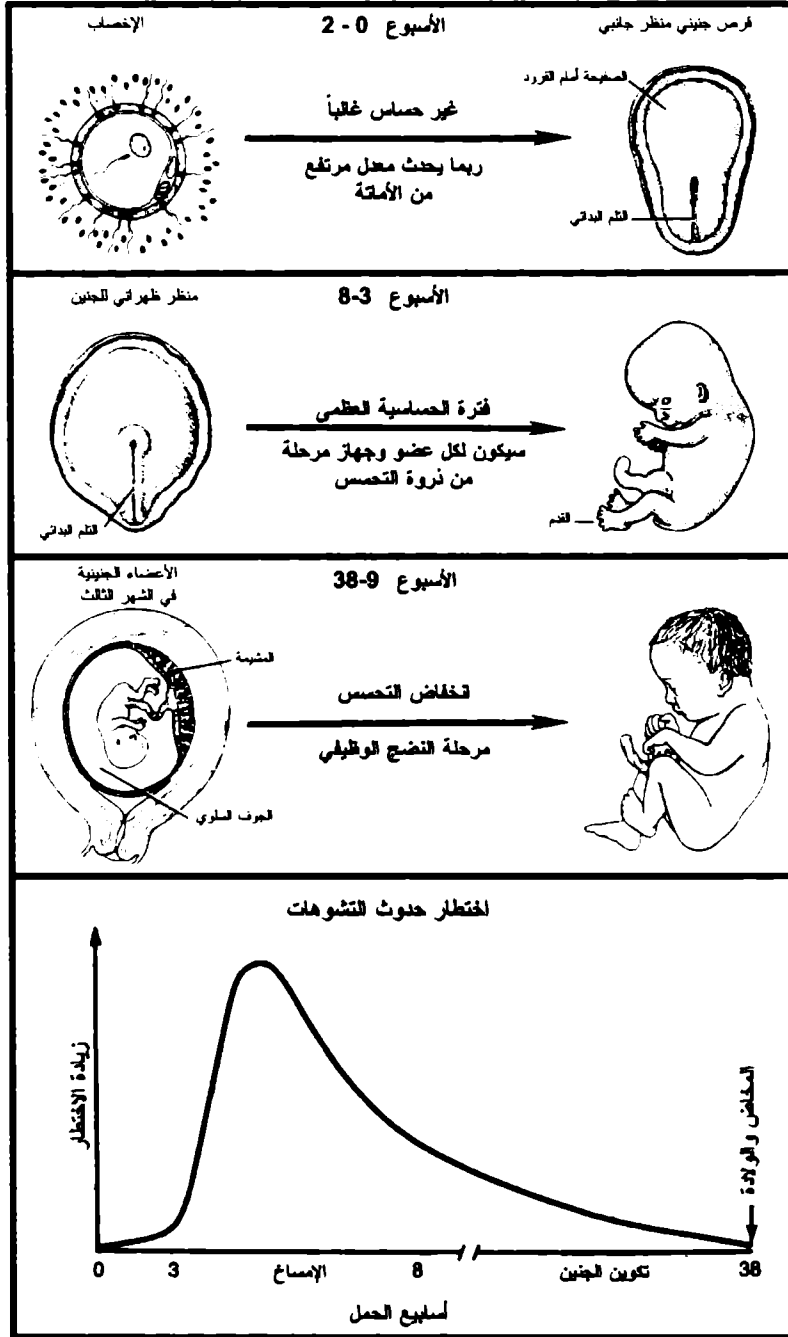
www.iqra.ahlamontada.com



www.iqra.ahlamontada.com

للكتب (کوردی , عربي , فارسي)

مراحل الاستعداد والحساسية للإمساخ



تطور الجنين عبر الأيام

| | | | |
|--|---|---|---|
| <p>اليوم 1 الإخصاب</p> | <p>اليوم 2 مرحلة الخلقة الثانية</p> | <p>اليوم 3 ثلثية</p> | <p>اليوم 4 الخلية الأديمية المبكرة</p> |
| <p>اليوم 8</p> | <p>اليوم 9 الخلية المتطورة مع الجوفات</p> | <p>اليوم 10-11 المنضجة في الرحم بعد 10-11 يوماً من الإخصاب</p> <p>قسم الأديم لحم الأديم الأمامي سطح الجنين</p> <p>الجنين</p> <p>الغشاء الجنيني المبكر</p> <p>الغشاء الجنيني المتأخر</p> <p>الغشاء الجنيني المتأخر</p> | |
| <p>اليوم 15 منظر جنيني للسمكة</p> | <p>اليوم 16 قرص الإثنائي قناتي</p> | <p>اليوم 17 صورة الأديم المتوسط</p> | <p>اليوم 18 الحواف المتطابقة لاسلي</p> |
| <p>اليوم 22</p> | <p>اليوم 23 جسم قناتي</p> | <p>اليوم 24-25 شكل قرع غلاف</p> <p>رءاء جنيني</p> <p>قنات المتوسطة</p> <p>الغشاء الجنيني</p> <p>الغشاء الجنيني</p> <p>الغشاء الجنيني</p> | |
| <p>اليوم 29 براعم الذراع والساق</p> | <p>اليوم 30 بناء فرجة</p> | <p>اليوم 31</p> | <p>اليوم 32 لسمكة في الحرف المشعشعي</p> |
| <p>اليوم 36 قنات السري الفيزيولوجي</p> | <p>اليوم 37 بناء فرجة</p> | <p>اليوم 38</p> | <p>اليوم 39 تشكلات الأديمية</p> |
| <p>اليوم 43</p> | <p>اليوم 44 بناء فرجة</p> | <p>اليوم 45</p> | <p>اليوم 46</p> |



المركز العربي
للتعريب والترجمة والتأليف والنشر

المنظمة العربية
لتدريب والثقافة والعلوم

علم الجنين الطبي لـ لانغمان
Langman's Medical Embryology

علم الجنين الطبي لِـ لانغمان

This is a translation of

Langman's Medical Embryology

کورپه‌ل‌زای ی‌پژدیسلی لانگمان

تألیف
رانا سادلر

T.W. Sadler

Consultant, Birth Defects Prevention Twin Bridges
Madison County, Montana

ترجمة
و.ر.د.زای

أ.د. ضياء الدين الجمّاس

أ.د. الطاهر عثمان علي

د. محمد فريد السباعي

مراجعة
بنت ا.ج.و.ر.د.ون

أ.د. صادق فرعون

Original Illustrations by **Jill Leland**

Computer Illustrations by **Susan L. Sadler-Redmond**

Scanning Electron Micrographs by

Kathleen K. Sulik and Jennifer Burgoon

Ultrasound Images by **Nancy Chescheir and Hytham Imseis**

2005

دمشق

Langman's Medical Embryology

Ninth Edition

by: T.W. Sadler

Translation copyright © 2005 by Arab Centre for Arabization,
Translation, Authorship & Publication (ACATAP, branch of ALECSO).

Original English Edition Copyright © 2004 Lippincott Williams &
Wilkins.

All Rights Reserved.

Published by arrangement with Lippincott Williams & Wilkins, USA.

إن الاستطباعات المضبوطة والتفاعلات الضائرة وجداول الجرعات الدوائية مقدمة في هذا الكتاب،
لكنها يمكن أن تتغير. ونؤكد على القارئ العودة إلى المعلومات والمعطيات المذكورة في عبوة الدواء.

علم الجنين الطبي لـ لانغمان

ترجمة: أ.د. الطاهر عثمان علي أ.د. ضياء الدين الجماس

د. محمد فريد السباعي

المركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر بدمشق

ص.ب: 3752 - دمشق - الجمهورية العربية السورية

هاتف: +963 11 3334876 / فاكس: 3330998

E-mail: acatap@net.sy

Web Site: www.acatap.org

جميع حقوق النشر والطبع محفوظة

يقدم المركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر بدمشق هذا الكتاب "علم الجنين الطبي - لانغمان" إلى المكتبة العربية في إطار تنفيذه لمهامه القومية التي ترمي إلى تعريب التعليم العالي في الوطن العربي.

يعدّ هذا الكتاب المترجم عن الطبعة التاسعة لكتاب "Langman's Medical Embryology" مرجعاً هاماً وحديثاً لكليات الطب في الوطن العربي، ولأطباء التوليد والنسائيات وأطباء الأسرة والقابات والعاملين في حقل التمريض، وفي القطاع الصحي على نحو عام. وقد صدر بلغة عربية سهلة وسلسة وباعتماد مصطلحات المعجم الطبي الموحد. حيث قام بترجمته ومراجعته ثلّة من أساتذة كليات الطب الاختصاصيين في الوطن العربي.

ولقد تم إخراج هذا الكتاب بطبعته العربية بأسلوب مشابه تماماً للطبعة الإنكليزية الأصلية، وهو غني بالأشكال والصور التي تسهل الاستفادة منها، ولقد أغني كل فصل منه مجموعة من الأسئلة المفيدة التي جمعت إجاباتها في ملحق في آخر الكتاب.

ولعلّ هذا الكتاب المترجم، الغني بالمصطلحات العلمية الإنكليزية الحديثة والمعقدة، دليل على مقدرة اللغة العربية على استيعاب كل مصطلح أجنبي جديد وعلى الوفاء بمتطلبات العلم الحديث. ولا عجب في ذلك إذ إن بعض المصطلحات الواردة في هذا الكتاب بنسخته العربية قد استمدت بالأصل من الآيات القرآنية التي تتحدث عن الإنسان في حياته الجنينية.

وإذ يقدم المركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر بدمشق هذا الكتاب "علم

الجنين الطبي لـ لانغمان " إلى أعضاء هيئات التدريس في كليات الطب في الجامعات العربية والأطباء والعاملين في الحقل الصحي فإنه يأمل أن يكون قد وضع لبنة راسخة في صرح تعريب الطب الذي ينوء بحمله مع المهتمين في هذا المجال في الوطن العربي.

مدير المركز العربي
للتعريب والترجمة والتأليف والنشر
أ.د. عادل نوفل

المقدمة Preface

حافظت الطبعة التاسعة من كتاب علم الجنين الطبي للانغمان على الرسوخ التقليدي للطبعة الأصلية، وقدمت مختصراً من خلال وصف علم الجنين وأهميته السريرية. مع التنبيه الأساسي إلى تقدم التشخيص والوقاية من العيوب الولادية. ولقد زاد التقدم الحديث في الوراثة والبيولوجيا النمائية وطب الأمومة والطفولة والصحة العمومية في معلوماتنا في مجال علم الجنين وكل ما يتعلق به. ولما كانت العيوب الولادية تسبب الوفيات لدى الرضع وتساهم على نحو بارز ورئيسي في الإعاقات والعجز وبسبب تطور استراتيجيات الوقاية، فقد أصبح فهم قواعد علم الجنين وقوانينه أمراً هاماً جداً للعاملين في الرعاية الصحية.

ولقد حافظ كتاب علم الجنين الطبي للانغمان من أجل تحقيق هدفه على أسلوبه الموحد الذي يتألف من نص جَزَلٍ مع مخططات ممتازة وصورٍ مَجْهرية إلكترونية تفرسية، إذ إنَّه يقوي المفاهيم الجنينية الأساسية بتقديم أمثلة سريرية متعددة ناتجة عن الشذوذات في العمليات التطورية. وإنَّ النماذج والأشكال التربوية اللاحقة والتي تجددت في الطبعة التاسعة تساعد على تسهيل تعلم الطالب لهذا العلم.

تنظيم المادة : لقد نظم علم الجنين الطبي للانغمان في جزئين، يقدم الجزء الأول منهما نظرة عامة حول التطور الباكر ابتداء من تكوُّن الأعراس خلال الفترة الجنينية كما

تضمّن في هذا الجزء فصلاً حول تطور المشيمة والجنين والتشخيص قبل الولادة ، والعيوب الولادية.

وأما الجزء الثاني فقد قدّم وصفاً للعمليات الأساسية في التكوين الجنيني لكل عضو جهازي.

البيولوجيا الجزئية: لقد قدّمت معلومات جديدة حول الأسس الجزئية في التطور الطبيعي والشاذ للجنين.

البرنامج الفني الواسع: يوجد في هذه الطبعة حوالي 400 صورة، منها رسومات خطية رباعية الألوان. وصور مجهرية إلكترونية تفرسية، وصور فائق الصوت.

العلاقات السريرية: يحتوي كل فصل على علاقات سريرية تُظهِر بارزة ضمن أُطر واضحة بالإضافة إلى وصف الحوادث الطبيعية. وقد صممت هذه المادة لتقديم معلومات حول عيوب الولادة والكيانات السريرية التي تتعلق مباشرة بالمفاهيم الجنينية.

الملخص: يوجد في نهاية كل فصل ملخص يستعمل لتقديم نظرة مختصرة للنقاط الرئيسية التي وردت في بالتفصيل خلال الفصل.

مشاكل للحل: تُعرض تحت هذا البند مشاكل تَحْتَبِرُ قدرة الطالب على تطبيق المعلومات التي جرت تغطيتها في الفصل ذي العلاقة. أمّا الإجابات المفصلة فتوجد في ملحق في نهاية الكتاب.

ملحق القرص المكنز لمركز سمبريو Simbryo: يوجد قرص مكنز على سطح الغلاف الخلفي للكتاب* مع هذه الطبعة الجديدة، وهو قرص تفاعلي يُظهِر الحوادث الجنينية الطبيعية ومنشأ بعض العيوب الولادية. وتقدم هذه الأداة التعليمية الموحدة ستة محاور اتجاهية أساسية للتغيرات الحركية الفنية لتصوير الحركة المعقدة وإظهار أشكال علم الجنين في الأبعاد الثلاثة. وتضم هذه النماذج التطور الطبيعي الباكر وكذلك الرأس والعنق وتطور الجهاز

* القرص المكنز موجود في النسخة الإنجليزية فقط (المترجم)

القلبي الوعائي والجهاز الهضمي والبولي التناسلي والجهاز الرئوي.

الاتصال بموقع الإنترنت: يخص هذا الموقع الطالب والأستاذ وهو بعنوان <http://www.LWW.com/go/sadler>، إذ يقدم دائماً التحديثات التي تجري في هذا المجال وتعريف المصطلحات الأساسية التي توجد في الفصل وتحت الخط السفلي والتي تقدم مختصراً لمعظم المعلومات الأساسية التي يتمكن منها الطلاب من خلال دراساتهم لها.

أتمنى أن تجد في هذه الطبعة من كتاب علم الجنين الطبي للانغماس مصدراً ممتازاً لهذا العلم، بالإضافة إلى الكتاب المدرسي والقرص المكتنز وموقع الاتصال على الإنترنت التي تزود المستثمر بالأسلوب الخلاق والسهل لتعلم علم الجنين ودلالاته السريرية.

ت. و. سادلر

توين ابرج - مونتانا

المحتويات Contents ناو، رۆل

| | |
|--|-----|
| علم الجنين العام..... كۆرۈپ، لار، زاپاس، كېلىشىمى | 1 |
| الفصل الأول | |
| تكون الأعراس: انقلاب الخلايا الجنسية إلى أعراس ذكرية وأنثوية..... 3 | 3 |
| دروستى، كەمبەلە، لار، كۆرۈنۈش، زاپاس، لار، بوگە، مەنە، بىر، ۋە، ھەممە | |
| الفصل الثاني | |
| الأسبوع الأول من النماء: من الإباضة إلى الانغراس في الرحم..... 37 | 37 |
| ھەممە، بىر، كەمبەلە، مەن، لار، ھەممە، داپانە، ۋە، سا، جانە، (لە، مالدانغا) | |
| الفصل الثالث | |
| الأسبوع الثاني من النماء: القرص الجنسي الشائي الصفائح..... 61 | 61 |
| ھەممە، دۈرۈم، كەمبەلە، مەن، بىر، ھەممە، زاپاس، (بىر، كەمبەلە)، جۈرۈم، لار، بىر | |
| الفصل الرابع | |
| الأسبوع الثالث من النماء: القرص الإنتاشي الثلاثي الطبقات..... 77 | 77 |
| ھەممە، بىر، كەمبەلە، مەن، بىر، ھەممە، زاپاس، مەن، بىر، ھەممە، لار، بىر | |
| الفصل الخامس | |
| من الأسبوع الثالث إلى الأسبوع الثامن: الفترة المضغية..... 103 | 103 |
| لە، ھەممە، بىر، مەن، بىر، ھەممە، مەن، ھەممە، سا، ۋە، جۈرۈم، لار، بىر | |

الفصل السادس

137 من الشهر الثالث إلى الولادة: الجنين والمشيمة له ما يلي:
 مكتوبه له وعطرس

الفصل السابع

175 العيوب الولادية والتشخيص قبل الولادة.
 مكتوبه له وعطرس

201 علم الجنين الخاص مكتوبه له وعطرس

الفصل الثامن

203 الجهاز الهيكلي مكتوبه له وعطرس

الفصل التاسع

235 الجهاز العضلي مكتوبه له وعطرس

الفصل العاشر

247 أجواف الجسم مكتوبه له وعطرس

الفصل الحادي عشر

261 الجهاز القلبي الوعائي مكتوبه له وعطرس

الفصل الثاني عشر

323 الجهاز التنفسي مكتوبه له وعطرس

الفصل الثالث عشر

335 الجهاز الهضمي مكتوبه له وعطرس

الفصل الرابع عشر

377 الجهاز البولي التناسلي مكتوبه له وعطرس

الفصل الخامس عشر

429 الرأس والعنق مكتوبه له وعطرس

| | | | |
|-----|-------|----------------------------------|------------------------------|
| 475 | | گوى | الفصل السادس عشر |
| 489 | | چاڻو | الفصل السابع عشر |
| 505 | | پيٽي ڪوئو نڙام | الفصل الثامن عشر |
| 513 | | ٽاڻو نڙو ڇاڻو ڪوئو نڙام | الفصل التاسع عشر |
| 575 | | پيٽي شڪو | الملحق |
| 579 | | پيٽي شڪو ڪوئو نڙو ڇاڻو ڪوئو نڙام | الإجابات عن المشاكل المطروحة |
| 597 | | پيٽي شڪو ڪوئو نڙو ڇاڻو ڪوئو نڙام | مصادر الصور والأشكال |

الأول

القسم

علم الجنين العام

الفصل الأول

تكوّن الأعراس: تحوّل الخلايا الجنسية إلى أعراس مذكرة ومؤنثة

Gametogenesis: Conversion of Germ
Cells into Male and Female Gametes

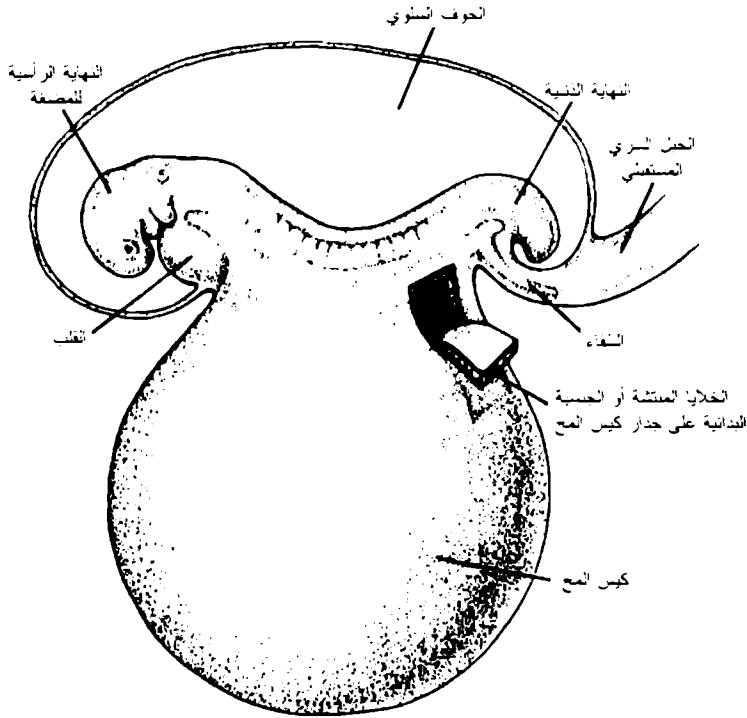
الخلايا الجنسية البدائية Primordial Germ Cells

يبدأ النمء بالإخصاب، وهو العملية التي يتحدّ فيها العرس المذكر، (النطفة)، مع العرس المؤنث، الخلية البيضية oocyte، لتكوين الزيجوت (اللاقحة). تُشتق الأعراس من الخلايا الجنسية البدائية التي تُكوّن في الأديم الظاهر epiblast خلال الأسبوع الثاني وتتحرك نحو جدار الكيس المحي (الشكل 1.1) تبدأ هذه الخلايا أثناء الأسبوع الرابع في الهجرة من الكيس المحي نحو الغدد التناسلية النامية، حيث تصل إلى هناك في نهاية الأسبوع الخامس. تزيد الانقسامات التفتئية mitotic divisions عدد هذه الخلايا أثناء هجرتها وكذلك عند وصولها إلى الغدة التناسلية. تدخل الخلايا الجنسية في عملية تكوّن الأعراس، تحضيراً للإخصاب، وتضم هذه العملية الانقسام الانتصافي meiosis، لتخفيض عدد الصبغيات، وتمايز الخلايا cytodifferentiation لإكمال نضوجها.

علاقة سريرية CLINICAL CORRELATE

Primordial Germ cells and Teratomas الخلايا الجنسية البدائية والأورام المسخية

الأورام المسخية هي أورام غير واضحة المنشأ، وهي عادة ما تحتوي على أنسجة مختلفة مثل العظم والشعر والعضلات وظواهر معوية gut epithelia وأنسجة أخرى. يُعتقد أن هذه الأورام تنشأ من الخلية الجذعية المتعددة القدرة pluripotent stem cell والتي يمكنها أن تتميز إلى أي من الطبقات الجنسية germ layers الثلاثة أو مشتقاتها. توحى بعض الدلائل بأن الخلايا الجنسية البدائية التي ضلت طرق هجرها المعهودة قد تكون مسؤولة عن بعض هذه الأورام. أما المصدر الآخر فهو خلايا الأديم الظاهر epiblast المهاجرة عبر التلم البدائي primitive streak أثناء تكوّن المَعِيْدَة gastrulation (انظر الصفحة 95).



الشكل 1.1: مضغفة في نهاية الأسبوع الثالث، تُظهر موضع الخلايا المنتشة البدائية على جدار كيس المح بالقرب من موضع الحبل السري المستقبلي، فهاجر هذه الخلايا إلى الغدد التناسلية النامية

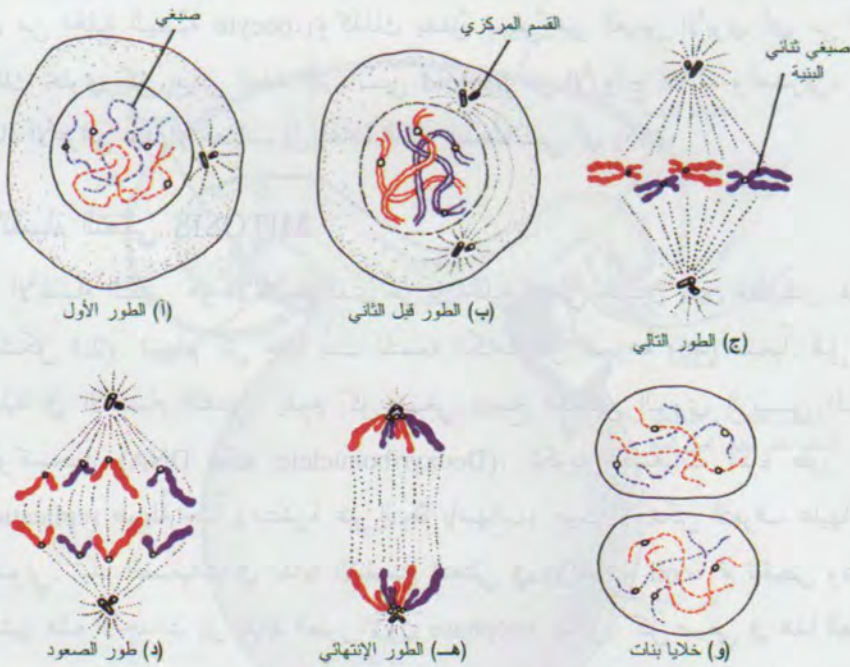
نظرية الصبغي في الوراثة The Chromosome Theory of inheritance

تحدد خلل traits الفرد الجديد بجينات genes ولاسيما على الصبغيات المورثة من الأب والأم. يملك البشر حوالي (35.000) جيناً موجودة على (46) صبغياً. تميل الجينات الموجودة على الصبغي نفسه لأن تُورث مع بعضها، لذلك تُعرف بالجينات المرتبطة linked genes. في الخلايا الجسدية، تظهر الصبغيات في (23) زوجاً متماثلاً homologous، لتُكوّن العدد الضعفاني diploid (46). هنالك (22) زوجاً من الصبغيات المطابقة matching هي الصبغيات الجسدية autosomes، وزوج واحد من الصبغيات الجنسية. عندما يكون الزوج الجنسي هو (XX)، فإن الفرد الناتج، جينياً هو أنثى، بينما لو كان الزوج (XY)، فسيكون الفرد الناتج، جينياً ذكراً. يُشتق كل صبغي من أي زوج من الأعراس الأمومية maternal، أي من الخلية البيضية oocyte، وكذلك يشتق صبغي من العرس الأبوي أي من النطفة، لذلك يحتوي كل عرس العدد الفرداني haploid من الأزواج الثلاثة والعشرين، ويؤدي اتحاد الأعراس عند الإخصاب إلى إعادة العدد الضعفاني أي (46).

الانقسام التفتلي MITOSIS

الانقسام التفتلي هو الانقسام الذي تمر به الخلية لتعطي خليتين بنتين مطابقتين لها جينياً (الشكل 2.1). تستلم كل خلية بنت المتمة الكاملة من مجموعة (46) صبغياً. قبل دخول الخلية في الانقسام التفتلي، يقوم كل صبغي بنسخ الحمض النووي الريبي المنزوع الأوكسجين (Deoxyribonucleic acid DNA). تكون الصبغيات أثناء طور التنسخ replication طويلة جداً ومنتشرة عبر النواة بإسهاب، حيث لا يمكن التعرف عليها بالمجهر الضوئي. تبدأ الصبغيات في بداية الانقسام التفتلي في الالتفاف coil، ثم تقبض وتتكثف، وتشير هذه الأحداث إلى بداية الطور الأول prophase. يتكون كل صبغي في هذا الطور من وحدتين صغيرتين متوازيتين تعرفان بشقي الصبغي chromatids، حيث تُربطان مع بعضهما من نقطة ضيقة تُعرف بالقسيم المركزي centromere. تواصل الصبغيات، طيلة هذا الطور، عملية التكثف والتقصّر والتضخم (الشكل 2.1.أ)، ولا يمكن تمييز شقوق الصبغيات إلا في طليعة الطور التالي prometaphase (الشكل 2.1.ب). تصطف الصبغيات في المستوي

الاستوائي equatorial plane أثناء الطور التالي metaphase، وتكون تركيبها المزدوجة واضحة جداً (الشكل 2.1 ج). وتكون كل واحدة من هذه الصبغيات مثبتة بأنابيب microtubules تمتد من القسيم المركزي centromere إلى المريكز centriole، مشكلة بذلك المغزل التفتلي mitotic spindle. وسرعان ما ينقسم القسيم المركزي لكل صبغي، مشيراً بذلك إلى بداية طور الصعود anaphase، حيث تهاجر شقوق الصبغيات إلى القطبين المتقابلين من المغزل. وأخيراً، وأثناء الطور الإنتهائي telophase، ينفكّ التفاف الصبغيات وتطول، ويعاد تكوين الغلاف النووي وتنقسم الهيولى (الشكل 2.1 د هـ). وتسلم كل خلية بنت نصف مادة الصبغيات المزدوجة، وتحافظ بذلك على العدد نفسه من الصبغيات الموجودة في الخلية الأم.



شكل 2.1: المراحل المختلفة للانقسام التفتلي. في الطور الأول تظهر الصبغيات على شكل خيوط إسطوانية. تصبح شقوق الصبغيات chromatin المزدوجة مرئية بوضوح كوحدة فردية أثناء الطور التالي. لا يحدث في أي وقت من الانقسام أن تتوحد أعضاء صبغي مازوجياً. الصبغي الأبوي أزرق. الصبغي الأمومي بالأحمر.

الانقسام الإختزالي MEIOSIS

هو الانقسام الذي يحدث في الخلايا الجنسية، لتكوين الأعراس المذكرة والمؤنثة، أي النطاف والبويضات بالترتيب، ويحتاج هذا الانقسام إلى انقسامين في الخلية، الانقسام الانتصافي (1) والانقسام الانتصافي (2)، وذلك لخفض عدد الصبغيات إلى العدد الفرداني (23) (الشكل 3.1). وكما يحدث في الانقسام التفتلي، تقوم الخلايا الجنسية المذكرة والمؤنثة (الخلايا النطفية والخلايا البويضية الأولية) بنسخ الدنا (الحمض الريبي النووي المنزوع الأوكسجين DNA) في بداية الانقسام الانتصافي (1)، وبذلك يتضاعف كل من مجموعة (46) صبغياً إلى شقوق صبغية شقيقة. وعلى عكس ما يحدث في الانقسام التفتلي، تصطف الصبغيات المتماثلة في أزواج ويعرف ذلك بالتشابك synapsis. يكون التزاوج دقيقاً جداً، نقطة لنقطة، باستثناء الزوج (XY). تفرق الأزواج المتماثلة ضمن خليتين بنتين. يلي ذلك بقليل، الانقسام الانتصافي (2)، الذي يفصل الشقوق الصبغية الشقيقة. وبذلك يحتوي كل عرس على (23) صبغياً.

التصالب (التعابر) Crossover

إن أهم حدث في التصالب في الانقسام الانتصافي (1)، هو تبادل أجزاء شقوق الصبغيات بين أزواج الصبغيات المتماثلة (الشكل 3.1 ج). تنفك أجزاء من شقوق الصبغيات وتتبادل عند انفصال الصبغيات المتماثلة. تتحد نقاط التبادل مؤقتاً عند حدوث الانفصال، لتكوّن تركيباً على شكل (x)، يُعرف بالتصالبة chiasma (الشكل 3.1 ج). يحدث ما بين 30-40 تصالِباً، تقريباً (2.1 لكل صبغي) في كل انقسام انتصافي (1)، ويكون ذلك أكثر تكراراً بين الجينات البعيدة عن بعضها في الصبغي الواحد.

نتيجة للانقسامات الانتصافية، (آ) تتعزز إمكانية إحداث متغيرات جينية عبر التصالب، والذي يعيد توزيع المادة الجينية، وكذلك تتأسي هذه الإمكانية عبر التوزيع العشوائي للصبغيات المماثلة homologous إلى الخلايا البنات و(ب) تحتوي كل خلية جنسية على العدد الفرداني من الصبغيات، وبذلك تتوفر إمكانية إعادة العدد الضعفاني لمجموعة (46) صبغياً عند الإخصاب.



الشكل 3.1: الانقسامان الانتصافيان الأول والثاني. أ. تقترب الصبغيات المتماثلة من بعضها. ب. تتزاوج الصبغيات المتماثلة. ويتكون كل فرد من هذه الأزواج من شقي صبغي. ج. تتبادل أزواج الصبغيات المتماثلة أجزاء شقوق الصبغي (التصالب). لاحظ التصالبية. د. تفترق الصبغيات الثنائية البنية. هـ. طور الصعود للانقسام الانتصافي. و، ز. أثناء الانقسام الانتصافي الثاني تنشق الصبغيات ثنائية البنية عند القسم المركزي. عند اكتمال الانقسام، تكون الصبغيات في كل خلية من الخلايا البنات الأربعة مختلفة عن بعضها.

الأجسام القطبية Polar bodies

تنتج كل خلية بويضية أولية أربع خلايا بنات أثناء الانقسام الانتصافي، تحتوي كل منها على $(X + 22)$ صبغياً (الشكل 4.1 أ). إلا أن واحدة فقط من هذه الخلايا تتطور إلى عرس ناضج هي الحلية البويضية، أما الثلاثة الباقية، أي الأجسام القطبية، فتستلم كمية ضئيلة من

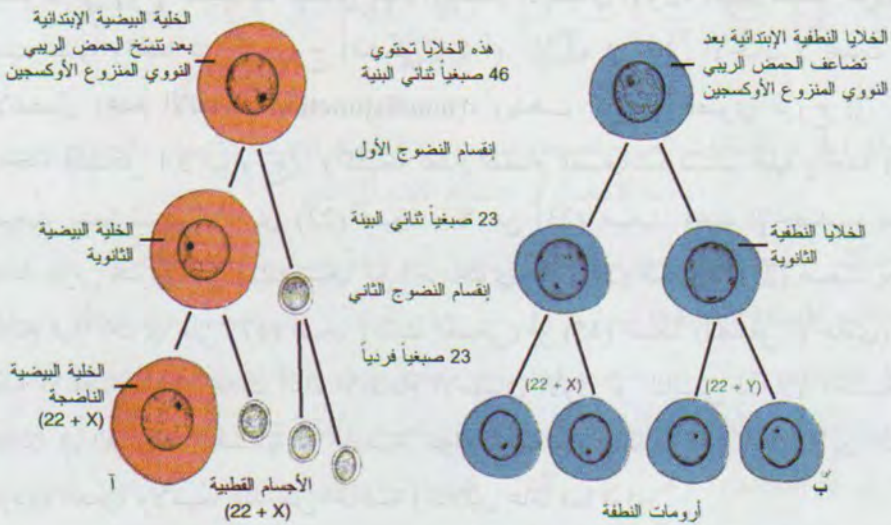
الحيولى وتنكس في المراحل اللاحقة من النماء. وبالمثل، تعطي كل خلية نطفية أولية أربع خلايا بنات، تحتوي اثنتان منها على $(X + 22)$ صبغي، واثنتان على $(Y + 22)$ صبغي (الشكل 4.1ب). إلا أنه، وعلى نقيض ما يحدث في تكوين الخلية البيضية، تتطور كل هذه الخلايا الأربع إلى أعراس ناضجة.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

العيوب الولادية والإجهاضات التلقائية Birth Defects and Spontaneous Abortions

العوامل الصبغية والجينية Chromosomal and Genetic Factors

تعدُّ الشذوذات الصبغية، والتي قد تكون عديدة أو بنيوية، من المسببات الهامة للعيوب الولادية ولالإجهاضات التلقائية. ويقدر بأن 50% من الحمل تنتهي بإجهاض تلقائي، وتحمل 50% من هذه الإجهاضات abortus. شذوذات صبغية كبيرة. وبناءً على ذلك تحتوي 25% تقريباً من محاصيل الحمل على عيوب صبغية كبيرة. إن أكثر الشذوذات الصبغية حدوثاً في



الشكل 4.1: الأحداث التي تظهر أثناء انقسام النضوج الأول والثاني (أ) الخلية المنتشة البدائية المؤنثة (الخلية البيضية الابتدائية) تُنتج عرساً ناضجاً واحداً فقط، الخلية البيضية الناضجة، (ب) الخلية المنتشة البدائية المذكرة (تنتج الخلية النطفية الابتدائية) أربعة من أرومات النطفة والتي تتطور جميعها إلى حيوانات منوية

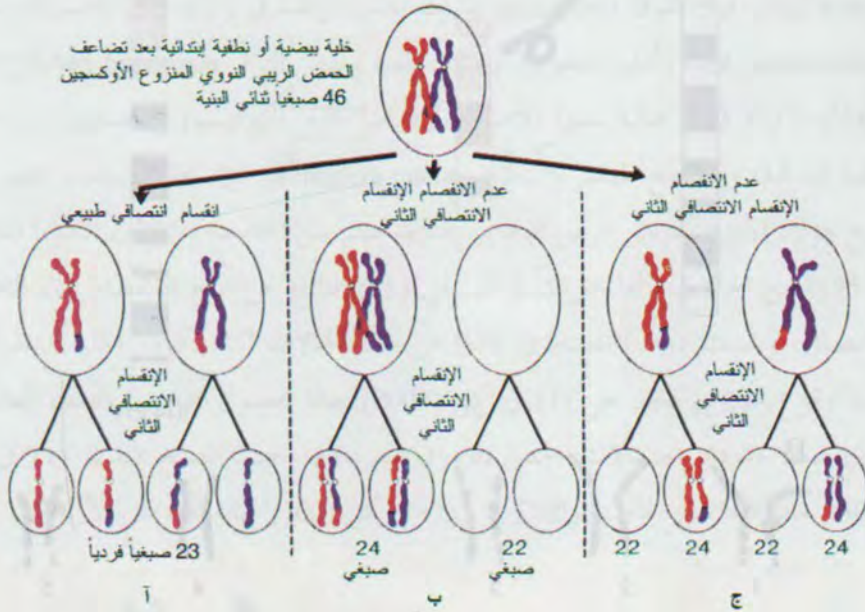
هذه الجهيضات هي 45، X (متلازمة تيرنر) وتثلث الصيغة الصبغية وتثلث الصبغي 16. تعدُّ الشذوذات الصبغية مسؤولة عن 7% من العيوب الولادية الكبيرة وتكون الطفرات الجينية مسؤولة عن 8% أخرى.

الشذوذات العددية Numerical Abnormalities

تحتوي الخلية الجسدية البشرية (46) صبغياً، ويحتوي العرس الطبيعي على (23) صبغياً. تكون الخلايا الجسدية الطبيعية ضعفانية أو (2ن)، بينما تكون الأعراس الطبيعية فردانية أو (ن). تعدُّ مضاعفات (ن) المضبوطة، سوية الصيغة الصبغية **euploid**، ومثال ذلك ضعفاني **diploid** أو ثلاثي الصيغة الصبغية **triploid**. ويعبر عن أعداد الصبغيات ذات الصيغة الصبغية غير السوية بأنها **مختلة الصيغة الصبغية aneuploid**؛ وينطبق ذلك عند وجود صبغي زائد (تثلث الصبغي) أو صبغي ناقص (الصبغي الأحادي **monosomy**). قد تنشأ الشذوذات العددية أثناء الانقسام الانتصافي أو التفتلي. ينفصل في الانقسام الانتصافي، عضوان من زوج الصبغيات المتماثل أثناء الانقسام الانتصافي الأول، بحيث تستلم كل خلية بنت عضواً واحداً من كل زوج (الشكل 5.1 أ). إلا أنه في بعض الأحيان لا يحدث هذا الانفصال (**عدم الانفصام nondisjunction**)، ويذهب كل من عضوي الزوج إلى خلية واحدة (الشكل 5.1 ب و ج). وكنتيجة لعدم انفصام الصبغيات، تستلم خلية واحدة (24) صبغياً، بينما تستلم الأخرى (22) صبغياً بدلاً عن (23) صبغياً. وعند الإخصاب، عندما يتحد عرس يحتوي على (23) صبغياً مع آخر يحتوي على (24) صبغياً أو (22) صبغياً، يكون الناتج فرداً يحتوي على (47) صبغياً (تثلث الصبغي) أو (45) صبغياً (الصبغي الأحادي). إن عدم الانفصام الذي يحدث أثناء الانقسام الانتصافي الأول أو الثاني للخلايا الجنسية قد يحدث في الصبغيات الجسدية أو الجنسية. تزايد نسبة وقوع الشذوذات الصبغية بين النساء بازدياد العمر، ولاسيما عند سن الخامسة والثلاثين عاماً فما فوق.

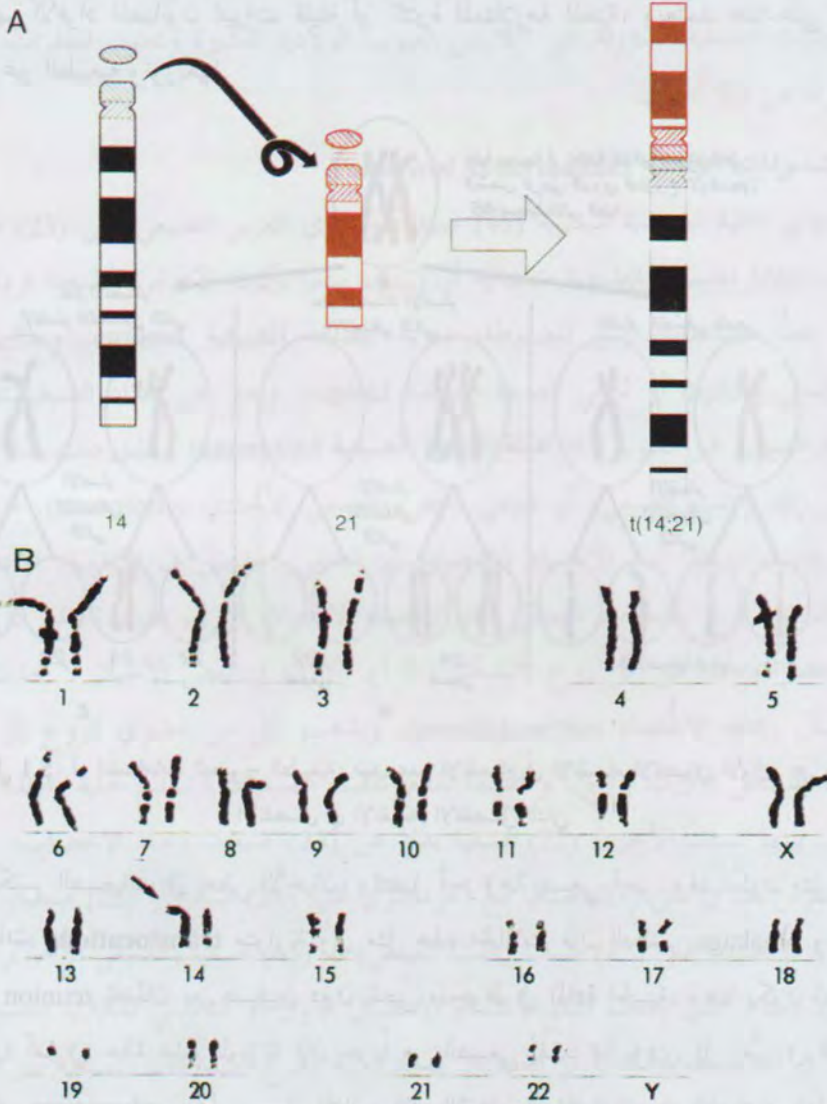
قد يحدث عدم الانفصام أحياناً في أثناء الانقسام التفتلي (عدم الانفصام التفتلي) في خلية مضغية ما أثناء انقساماتها المبكرة. وتنتج مثل هذه الحالات ما يُعرف بالترقيق **mosaicism**، وفيه تحتوي بعض الخلايا على عدد غير طبيعي من الصبغيات، بينما تكون الأخرى طبيعية.

قد يُظهر الأفراد المصابون بميزات قليلة أو كثيرة للمتلازمة المعنية، ويعتمد هذا على عدد الخلايا غير الطبيعية وتوزيعها.



الشكل 5.1: أ. انقسامات النضوج الطبيعية، ب. عدم الانفصال في الانقسام الانتصافي الأول، ج. عدم الانفصال في الانقسام الانفصالي الثاني

وتتكسر الصبغيات في بعض الأحيان، وتتصل أجزاءها بصبغي آخر. وقد تكون مثل هذه الإزفاءات **translocations** متوازنة وفي مثل هذه الحالات فإن التكسر breakage وعودة الاتحاد reunion يحدثان بين صبغيين دون نقص ملحوظ في المادة الجينية، وهنا يكون الأفراد طبيعيين؛ أما في حالة عدم الموازنة فإن جزءاً من الصبغي يُفقد مما يؤدي إلى تغيّر في النمط الظاهري phenotype، وعلى سبيل المثال، فإن الإزفاء غير المتوازن بين الذراعين الطويلين للصبغين (14) و(21) أثناء الانقسام الانتصافي (1) و(2) ينتج أعراساً تمتلك نسخة إضافية من الصبغي 21 وهو أحد أسباب متلازمة داون (الشكل 6.1). ويكثر حدوث الإزفاءات ولاسيما ما بين الصبغيات 13 و14 و15 و21 و22 لأنها تتعقد cluster أثناء الانقسام الانتصافي.

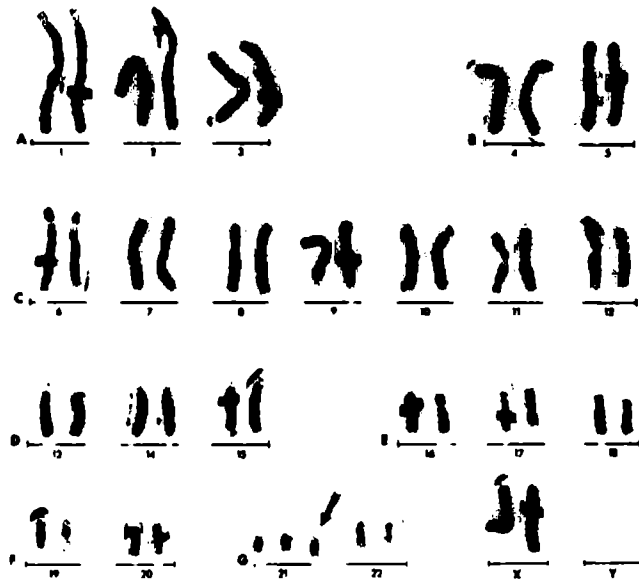


الشكل 6.1: A. إزفاء الأذرع الطويلة للصبغيين 14، 21 عند القسم المركزي. فقدان الأذرع القصيرة غير مهم سريريًا ويكون الأفراد طبيعيين سريريًا، مع الخطر المحتمل لإنتاج أجيال مصابين بإزفاء غير موازن، B. النمط النووي للإزفاء في الصبغي 21 إلى 14 والذي يؤدي إلى متلازمة داون.

تثلث الصبغي 21 (متلازمة داون) Trisomy 21 (Down Syndrome)

تحدث متلازمة داون عادةً نتيجة لنسخة زائدة من الصبغي (21) (تثلث الصبغي 21،

الشكل 7.1). يتميز الأطفال الذين يعانون من متلازمة داون بتخلف في النمو ومن درجات متفاوتة من التخلف العقلي وشذوذات قحفية وجهية والتي تضم ميلان العيون للأعلى ووجود ثنيات فوق الموق epicanthal (ثنيات جلدية زائدة في زاوية العين الإنسية) وسحنة مسطحة flat facies، وأذنين صغيرتين وعيوب قلبية ونقص التوتر hypotonia (الشكل 8.1). وهؤلاء الأفراد قابلية عالية نسبياً للإصابة بابيضاض الدم (ليوكيميا) وبالعداوى، وباختلال الغدة الدرقية، وبالتشيخ المبكر (المُبَكَّر) premature ageing. وإضافة إلى ذلك، تظهر على جميع هؤلاء الأفراد أعراض مرض ألزهايمر بعد بلوغهم سن الخامسة والثلاثين. تكون المتلازمة في 95% من الحالات ناتجة عن تثلث الصبغي (21) الناتج عن عدم الانقسام أثناء الانقسام الانتصافي، ويحدث عدم الانقسام في 75% من هذه الحالات أثناء تكوين الخلية البيضية. إن نسبة وقوع متلازمة داون هي (1) في كل (2000) حالة محصول حمل بين النساء تحت سن (25) سنة. وتزداد احتمالات الخطر بازدياد عمر الأم، حيث تصبح النسبة (1) في كل (300) حالة عند سن الخامسة والثلاثين، و(1) في كل (100) حالة عند سن الأربعين.



الشكل 7.1: النمط النووي لثلث الصبغي 21 (المسهم). متلازمة داون

يكون هناك إزفاء غير متوازن translocation unbalanced بين الصبغي (21) والصبغيات 13، 14 أو 15 في 4% تقريباً من حالات متلازمة داون (الشكل 6.1). بينما تنتج 1% المتبقية من التزيق mosaicism الناتج عن عدم الانقسام أثناء الانقسام الانتصافي. وهؤلاء الأفراد خلايا تحتوي على العدد الطبيعي من الصبغيات بينما تكون بعض الخلايا تكون مختلة الصيغة الصبغية. وتجدهم يدون أعراضاً قليلة أو كثيرة من متلازمة داون.



الشكل 8.1: A. و B. طفل مصاب بمتلازمة داون حين يتميز بوجه مسطح عريض، وميلان الشقوق الجفنية، وعلاية الموقع، وشفة سفلى مُحَدَّدة، C. من الميزات الأخرى لمتلازمة داون، يد عريضة ذات ثنية مستعرضة فردية. أغلب الأطفال المصابين بمتلازمة داون متخلفون عقلياً وهم مصابون قلبية ولادية.

تثلث الصبغي (18) Trisomy 18

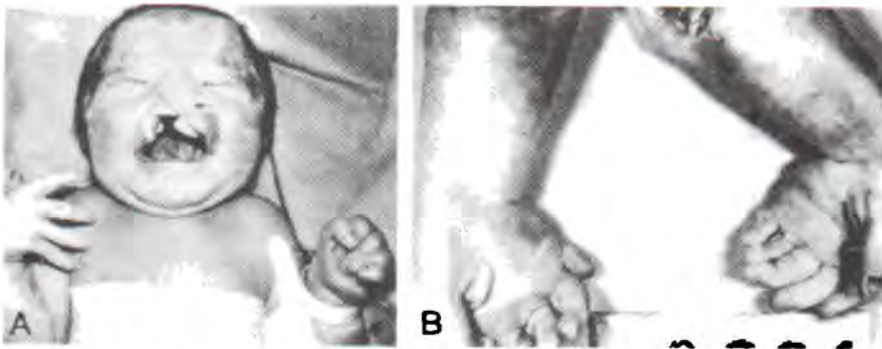
يُظهِرُ المرضى المصابون بتثلث الصبغي (18) المميزات التالية: التخلف العقلي، والعيوب القلبية الولادية، والأذنان المنخفضتي المستوى والثشي في الأصابع واليد (الشكل 9.1) بالإضافة إلى ذلك قد يظهر على المرضى صُغرُ الحنك micrognathia وتشوهات في الكليه وإرتفاق الأصابع syndactyly وشذوذات الهيكل العظمي. نسبة وقوع هذه الحالة هي (1) في كل (500) طفل وُلِدَ (حديث الولادة) تقريباً. يموت 85% من هؤلاء الأجنة فيما بين الأسبوع العاشر وقبل الولادة مباشرة، بينما يموت الذين يُولَدُوا أحياء عند بلوغهم الشهر الثاني.



الشكل 9.1: صورة لطفل يعاني من تثليث الصبغي 18، لاحظ بروز القذال، والشفة المنفلجة وصغر الحنك والأذنين المنخفضي المستوى والإصبع المشنبة أو أكثر.

تثليث الصبغي (13) Trisomy 13

إن الشذوذات الرئيسية في حالة تثليث الصبغي (13) هي: التخلف العقلي، وعيوب القلب الولادية، والصمم، وفلح الشفة cleft lip، والحنك المشقوق cleft palate، وعيوب العين مثل: المقلة الصغيرة microphthalmia، وانعدام المقلة anophthalmia والثلازمة⁽¹⁾ coloboma (الشكل 10.1). إن نسبة وقوع هذا الشذوذ (تثليث الصبغي 13) هي تقريباً (1) في كل (20.000) مولود حي، ويموت 90% من هؤلاء الأطفال عند بلوغهم الشهر الأول.

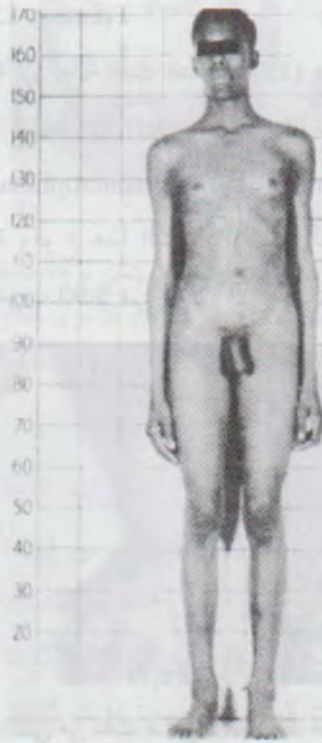


الشكل 10.1: A. طفل يعاني من تثليث صبغي 13. لاحظ فلح الشفة والحنك والجيبة المائلة والمقلة الصغيرة B. غالباً ما تكون المتلازمة مصحوبة بالعنث (كثرة الأصابع).

⁽¹⁾ الثلازمة Coloboma أي النقص الخلقي في أنسجة العين "المراجع اللغوي".

متلازمة كلاينفلتر Klinefelter syndrome

إن المميزات السريرية لمتلازمة كلاينفلتر، والتي توجد فقط في الذكور وعادةً ما تظهر عند البلوغ هي العقم وضمور الخصية والتكس الزجاجي للنواقل المنوية hyalinization of the seminiferous tubules، وعادةً ما يظهر تددّي الرجل gynecomastia. تحتوي الخلايا (47) صبغيًا وهنا تكون المتمة الصبغية الجنسية من النوع (XXY)، وتحتوي الخلية كذلك على جسم من الكروماتين الجنسي sex chromatin body (جسم بار Barr body) والذي يتكون نتيجةً لتكثّف الصبغي الجنسي المعطل inactivated، ويوجد جسم بار أيضاً في الإناث الطبيعيات) ويحدث ذلك في 80% من الحالات (الشكل 11.1). إن نسبة وقوع هذه المتلازمة هي (1) في كل (500) ذكر تقريباً. ومن أكثر الأشياء المسببة لهذه المتلازمة هي عدم انفصام

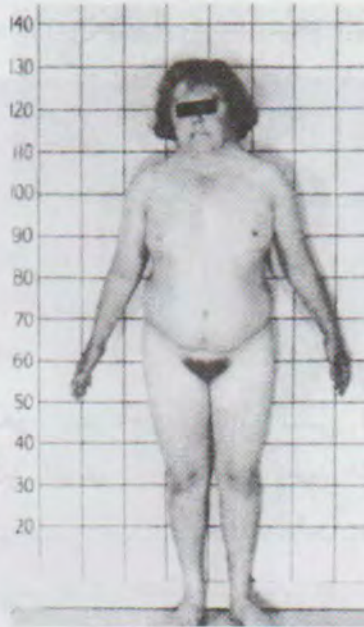


الشكل 11.1: مريض مصاب بمتلازمة كلاينفلتر يُظهر نمواً طبيعياً في القضيب ولكنه يعاني من تددّي الرجل (تدّي متضخم)

المماثلين homologues (XX). وأحياناً يملك المريض المصاب بمتلازمة كلينفلتر (48) صبغياً: منها (44) صبغياً جسدياً و(4) صبغيات جنسية (XXXY). ومع أن التخلف العقلي لا يعد جزءاً من هذه المتلازمة، إلا أنه كلما زاد عدد الصبغيات (X)، كان هناك اختلال عقلي mental impairment بدرجات متفاوتة.

متلازمة تيرنر Turner syndrome

تعدّ متلازمة تيرنر ذات النمط النووي 45, karyotype X، الحالة الوحيدة من أحادية الصبغي التي تنسجم (لا تتعارض) مع الحياة. حتى أن 98% من المضغ المصابة بهذه المتلازمة، تُجهض تلقائياً. أما القلة الباقية على قيد الحياة فهن بوضوح أناث في مظهرهن (الشكل 12.1)، ويتميزن بغياب المبايض (خلل تكون الغدد التناسلية gonadal dysgenesis) وقصر القامة. أما الشذوذات الأخرى ذات الصلة بالمتلازمة فهي: الرقبة الوتراء webbed neck، الوذمة اللمفية lymphedema للأطراف، التشوهات الهيكلية



الشكل 12.1: مريضة مصابة بمتلازمة تيرنر الميزات الرئيسية هي العنق الأوتر wedded وقصر القامة والصدر العريض وغياب النضوج الجنسي.

والصدر العريض ذو الحلمات nipples البعيدة عن بعضها. إن 55% من هؤلاء النساء تقريباً هن أحاديّات الصبغي (X) مع عدم وجود الجسم الكروماتيني بسبب عدم الانقسام. يعود عدم الانقسام إلى العرس الذكر male gamete في 80% من هؤلاء النسوة. بينما في البقية تكون الشذوذات البنيوية للصبغي (X) أو عدم الانقسام التفتلي هي السبب وتؤدي إلى التزيق mosaicism.

متلازمة الصبغي (X) الثلاثي Triple X syndrome

إن المريضات المصابات بمتلازمة الصبغي (X) الثلاثي طفليّات المظهر وتعاين من حيض نزر ودرجة من التخلف العقلي. وتحتوي خلاياهن على جسمين من الكروماتين الجنسي.

الشذوذات البنيوية Structural Abnormalities

إن شذوذات الصبغي البنيوية والتي تشمل صغيّاً واحداً أو أكثر، غالباً ما تنتج عن تكسر الصبغي chromosome breaks. وإن مُسببات التكسر هي العوامل البيئية مثل الفيروسات والإشعاع radiation والعقاقير. وتعتمد نتيجة التكسر على ما يحدث للقطع المتكسرة. ففي بعض الحالات تُفقد القطعة المنكسرة، ويكون الطفل المصاب بصبغي فيه خبن جزئي partial deletion طفلاً غير طبيعي. وهناك متلازمة شهيرة تنتج عن خبن جزئي في الذراع القصير للصبغي (5) هي متلازمة مواء القط cri-du-chat syndrome. ولهؤلاء الأطفال بكاء يشبه مواء القط ويتصفون بصغر الدماغ microcephaly والتخلف العقلي ومرض القلب الولادي. وهناك متلازمات أخرى عديدة ونادرة نسبياً ومعروفة أنها تحدث نتيجة لفقد جزئي للصبغي.

قد تؤدي الأخبان الصغيرة microdeletions، التي تمتد فقط عبر جينات قليلة متجاورة، إلى متلازمة الخبن الصغير أو متلازمة الجين المجاور contiguous gene syndrome. تُسمّى المقرّات التي تحدث فيها هذه الأخبان، بمركبات complexes الجين المجاور، ويمكن التعرف عليها عن طريق إعتصاب الصبغي ذو الميز العالي high-resolution chromosome banding. ومن الأمثلة، الخبن الصغير الذي يحدث في الذراع الطويل للصبغي (15) (13q15-11q15). يؤدي توريث هذا الخبن عبر صبغي الأم إلى متلازمة

أنجلمان Angelman، ويكون الأطفال متخلفين عقلياً ولا يمكنهم التحدث ويكون غاؤهم ضئيلاً الحركي ضئيل ويميلون إلى الدخول في نوب طويلة من الضحك الذي لا مبرر له. (الشكل 13.1). أما إذا وُرث هذا العيب عن طريق الصبغي الأبوي، فإنه يؤدي إلى متلازمة برادر - ويلي Prader-Willi، ويتميز الأفراد المتأثرون بذلك بضعف التوتر hypotonia والسمنة والتخلف العقلي وقصور الغدة التناسلية hypogonadism واختفاء الخصية cryptorchidism (الشكل 14.1). يعتمد اختلاف التعبير عن الصفات (المميزات) على ما إذا كانت المادة الجينية مُورّثة من الأم أو الأب وهذا خير مثال للتَبَصُّم الجيني genomic imprinting. وقد تورّث متلازمات الجين المجاور الأخرى من أحد الأبوين، وتشمل: متلازمة ميلر - ديكر Miller-Diecker (الدماغ الأملس lissencephaly وتأخر النماء والنوبات seizures والشذوذات في القلب والوجه الناتجة عن الحَبْن في p17 13) ومعظم حالات المتلازمة الشراعية الوجهية القلبية (شبرينتزن) Shprintzen (عيوب حنكية، عيوب جزعية مخروطية في القلب conotruncal heart defects، تأخر الكلام، اعتلال في التعليم واعتلال شبيه بالفصام schizophrenia-like disorder ناتج عن حَبْن في 11q22).



الشكل 13.1: مريض مصاب بمتلازمة أنجلمان الناتجة عن الحَبْن الصغير في الصبغي الأمومي 15. إذا تم تورّث هذا العيب عبر الصبغي الأبوي فإنه يؤدي إلى متلازمة برادر - ويلي (الشكل 14.1)

المقرّات الهشة Fragile sites في الصبغي هي النواحي التي لها نزعه انفصالية عندما تتعرض الخلية لبعض التداولات cell manipulation وكمثال على ذلك، يمكن إظهار هذه المقرّات عند زراعة الخلايا اللمفاوية في وسط خالٍ من الفولات. ومع أن العديد من هذه المقرّات تحتوي على مكررات repeats من الـ (CGG)، إلا أن المقرّ الموجود على الذراع الطويل للصبغي X (27qX) فقط هو الذي أمكن ربطه بالتغيرات التي تحدث في النمط الظاهري وسُميَ هذا بـ **متلازمة الصبغي X الهش**. وتتميز هذه المتلازمة بالتخلف العقلي وبتساع الأذنين وبالفك البارز والقزحية الشاحبة الزرقاء. والذكور هم أكثر عرضة للإصابة من الإناث (1 في كل 1000) مقابل (1 في كل 2000) مما يتسبب في رجحان الذكور بين المتخلفين عقلياً. وتأتي هذه المتلازمة في المركز الثاني فقط بعد متلازمة داون كسبب للتخلف العقلي الناتج عن الشذوذات الصبغية.



الشكل 14.1: مريض مصاب بمتلازمة برادر- ويللي الناتجة عن الحبن الصغير في الصبغي الأبوي 15. إذا تم توريث هذا العيب عبر الصبغي الأمومي فإنه يؤدي إلى متلازمة أنجلمان (الشكل 13.1).

الطفرات الجينية *Gene Mutations*

تُورث الكثير من التشكيلات الولادية congenital formations في الإنسان، وبعضها يُظهر بوضوح نظام مندل الوراثة. وتُعزى الكثير من العيوب الولادية مباشرة إلى تغيير في تركيب جين مفرد أو في وظيفته، فيما يعرف بطفرة الجين المفرد **single gene mutation**. ويعدُّ هذا النوع من العيوب مسؤولاً عن 8% تقريباً من جملة التشوهات في الإنسان.

وباستثناء الصبغي (X) والصبغي (Y) في الذكر، فإن كل الجينات توجد كأزواج أو **alleles** لذلك تحتاج كل محدة جينية genetic determinant إلى جرعتين doses، إحداها من الأم، والأخرى من الأب. أما إذا أحدث الجين الطافر شذوذاً من جرعة واحدة على الرغم من وجود أليل طبيعي، فيعدُّ هذا طفرة سائدة **dominant mutation**. أما لو توجَّب أن يكون الأليلان غير طبيعيين (جرعة مزدوجة) أو كانت الطفرة مرتبطة بالصبغي (X) في الذكر فإنها تعدُّ طفرة مُتخفية **recessive**. وقد تكون التدرجات gradations في تأثيرات الجينات الطافرة ناتجة عن عوامل مُحوِّرة modifying factors.

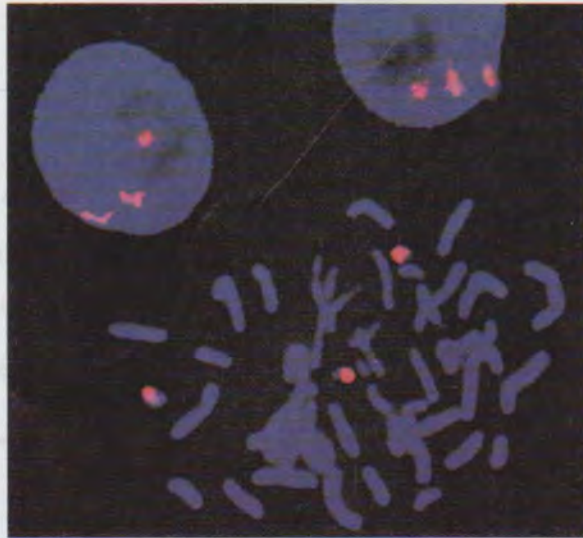
لقد أدى إدخال تقنيات البيولوجيا الجزيئية إلى ازدياد معرفتنا بالجينات المسؤولة عن النماء الطبيعي. وهكذا أظهر التحليل الجيني للمتلازمات البشرية، وبالتابع، بأن الطفرات في هذه الجينات نفسها هي المسؤولة عن بعض الشذوذات الولادية وأمراض الطفولة. وبذلك توضَّحت العلاقة بين الجينات النماء الرئيسية ودورها في المتلازمات السريرية. وبالإضافة لتسببها في الشذوذات الولادية، قد تؤدي الطفرات دوراً هاماً في تكوين أخطاء الانقلاب الخلقية **inborn errors of metabolism** والتي من بينها بيلة الفينيل كيتون phenylke-tonuria والبيلة الهوموسستينية homocystinuria والغلاكتوزمية galactosemia، وهي غالباً ما تكون مصحوبة بالتخلف العقلي أو قد تتسبب في إحداث درجات مختلفة منه.

التقنيات التشخيصية لاستعراف الشذوذات الجينية

Diagnostic techniques for Identifying Genetic Abnormalities

يستعمل تحليل صبغيات الخلايا لمعرفة عدد الصبغيات وكمالها integrity. وتحتاج هذه التقنية إلى خلايا منقسمة، مما يتطلب تأسيس مزارع خلوية يجري إيقاف الانقسام فيها في

الطور التالي metaphase بواسطة معالجات كيميائية. تُصبغ هذه الصبغيات بصيغة جيمسا Giemsa لإظهار نماذج الاستشراف الفاتح والقاتم light and dark banding (الشكل 6.1 شريط G) الفريد بكل صبغي unique. يمثل كل شريط 10×10^6 (5-6 ملايين) "زوج أساس" من الدنا DNA والذي قد يحتوي على القليل أو الكثير من مئات الجينيات. لقد ظهرت حديثاً طرقُ استشراف الطور التالي ذو المَيزِ العالي high resolution metaphase banding techniques والتي تُظهر عدداً أكبر من الشرائط التي تمثل حتى القطع الأصغر من الدنا DNA مما يساعد في تشخيص الأخطاء Deletions الصغيرة. تستعمل كذلك تقنيات جُزيئية حديثة مثل تآلق التهجين في الموقع fluorescence in situ hybridization والتي تُستعمل فيها مسابير probes خاصة بالدنا DNA للتعرف على الصيغة الصبغية ploidy لصبغيات قليلة مختارة. تُهجن المسابير المتألقة لصبغيات، أو مواضع جينية genetic loci وذلك باستعمال خلايا على شريحة ثم تُظهر النتيجة بواسطة المجهر المتآلق (الشكل 15.1). تحليل النمط النووي الطيفي Spectral karyotype analysis هي تقنية يُهجن فيها كل صبغي لمسبار متآلق وخاص بلون مختلف، ثم تحلل النتائج بواسطة الحاسوب.



الشكل 15.1: تآلق التهجين في موضعه باستعمال مسبار للصبغي 21. تم إظهار خليتين في الطور البيني وانتشار الصبغيات في الطور التالي. كل واحدة لها ثلاثة ميادين أسدل عليها بالمسبار وذلك من مميزات التثلث الصبغيات 21 (متلازمة داون).



الشكل 16.1: تمايز الخلايا المنتشة البدائية إلى بذور بيضة يبدأ بعد وصولها إلى المبيض بقليل. عند الشهر الثالث للنمو، بعض بذور البيضة تنتج خلايا بيضية ابتدائية والتي تدخل في الطور الأول للانقسام الانتصافي الأول وهذا الطور قد يستغرق 40 سنة أو أكثر ولا ينتهي إلا عندما تكمل الخلية نضوجها الأخير، وفي هذه الفترة تحمل 46 صبغياً ثنائي البنية.

التغيرات المورفولوجية أثناء نضوج الأعراس

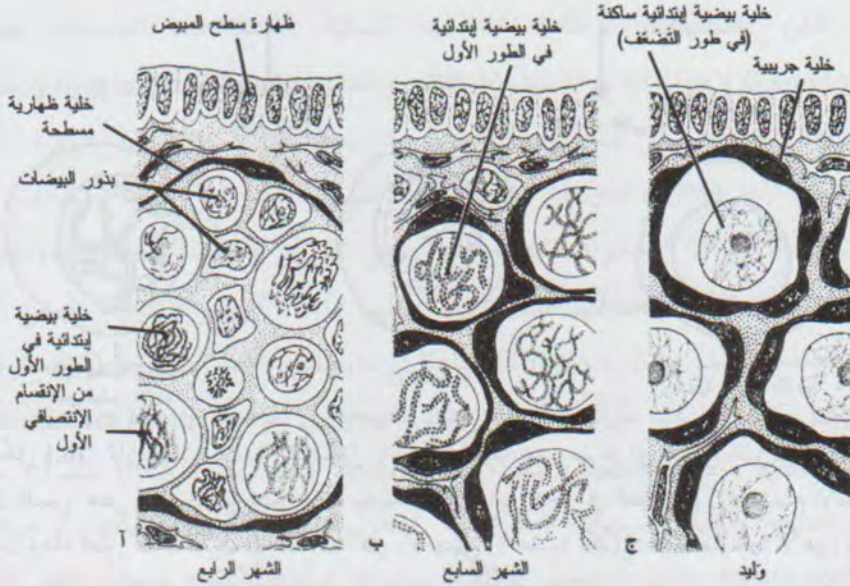
Morphological Changes During Maturation of the Gametes

تكون البيضة Oogenesis

نضوج الخلايا البيضية يبدأ قبل الولادة

Maturation of Oocytes Begins Before Birth

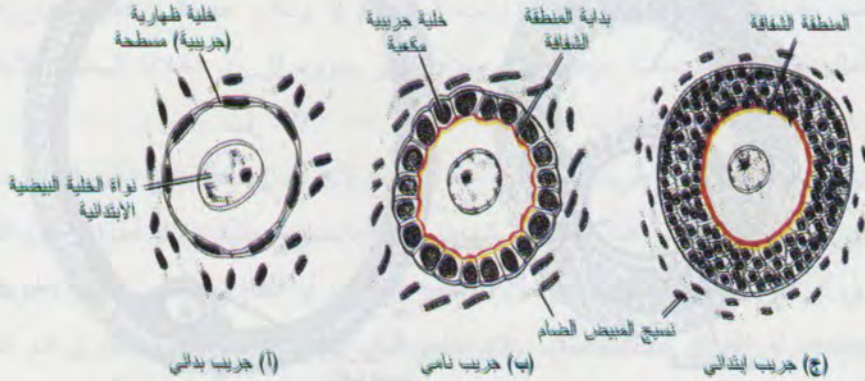
عند وصول الخلايا الجنسية البدئية إلى الغدة التناسلية للأثنى (جينيًا)، تتميز إلى بذور بيضات (oogonia) (الشكل 16.1 أ و ب). وتقوم هذه الخلايا بعدد من الانقسامات التفتلية، وتنظم في نهاية الشهر الثالث في عناقيد محاطة بطبقة من الخلايا الظهارية المسطحة flat epithelial cells (الشكل 17.1 & 18.1). وبينما تشتق كل بذور البيضات oogonia الموجودة في عنقود واحد في الأغلب من خلية واحدة، فإن الخلايا الظهارية المسطحة، والتي تعرف بالخلايا الجريبية follicular cells، تنشأ من ظهارة سطح المبيض.



الشكل 17.1: مقطع من المبيض في مراحل مختلفة للنمو. أ. بذور البيضات في عنقيد في قشرة المبيض. يظهر بعضها الانقسام التفتلي، ويتطور بعضها الآخر إلى خلايا بيضية ابتدائية ويدخل في الطور الأول من الانقسام الانتصافي الأول. ب. تحولت بذور البيضات كلها تقريباً إلى خلايا بيضية أولية في الطور الأول من الانقسام الانتصافي الأول ج. لا توجد بذور بيضات. تكون كل خلية بيضية ابتدائية محاطة بطبقة من الخلايا الجريبية وتكوّن الجريب البدائي. تدخل الخلية البيضية في طور التضعف من الطور الأول وتبقى فيه إلى ما قبل الإباضة مباشرة. وعندها فقط تدخل الخلايا الطور الثاني من الانقسام الانتصافي الأول.

تواصل معظم بذور البيضات الانقسام التفتلي، ولكن يتوقف بعضها عند الطور الأول من الانقسام الانتصافي (1) meiosis لتكوّن الخلايا البيضية oocytes (الشكلان 17.1 آ & 16.1 ج). تتزايد بذور البيضات في عددها بسرعة وفي أثناء الأشهر القليلة التالية، يصل العدد الكلي للخلايا الجنسية germ cells في المبيض إلى الحد الأقصى والذي يقدر بـ (7) ملايين وبنهاية الشهر الخامس للنماء ما قبل الولادة. تبدأ في هذا الحين عملية موت الخلية، حيث تصبح معظم بذور البيضات والخلايا البيضية الأولية رتقية atretic. تتنكس أغلب بذور البيضات وبلوغ الشهر السابع، باستثناء القليل منها القريب من السطح. وتدخل كل الخلايا البيضية الابتدائية المتبقية في الطور الأول من الانقسام الانتصافي (1)، وغالباً ما تُحاط كل واحدة منها بطبقة من الخلايا الظهارية المسطحة (الشكل 17.1 ب).

وتُعرف الخلايا البيضية الابتدائية مع الطبقة التي تحيط بها بالجريب البدئي **primordial follicle** (الشكل 19.1آ).

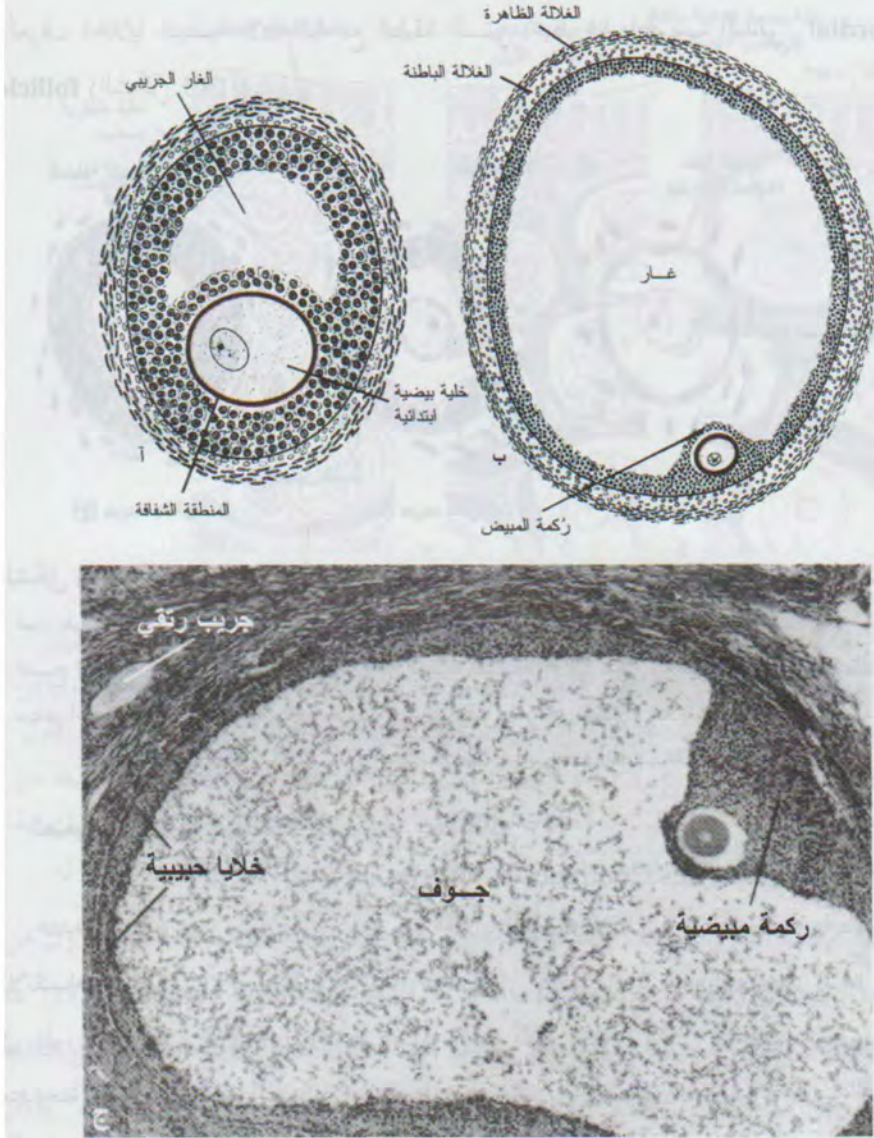


الشكل 18.1: آ. جريب بدائي يتكون من خلايا بيضية ابتدائية محاطة بطبقة من الخلايا الظهارية المسطحة. **ب.** طور أولي أو قبل غاري مبكر، إستنفّر الجريب من مخزون الجريبات الابتدائية. وبينما ينمو الجريب، تصبح الخلايا الجريبية مكعبة وتبدأ من إفراز المنطقة الشفافة، والتي يمكن رؤيتها في رُقْع غير منتظمة على سطح الخلية البيضية الابتدائية. **ج.** جريب ابتدائي (قبل غاري) ناضج وخلايا جريبية تُشكّل طبقة مطبقة من الخلايا المحيية حول الخلية البيضية، وجود منطقة شفافة واضحة.

نضوج الخلايا البيضية يتواصل عند البلوغ

Maturation of Oocytes Continues at Puberty

عندما يقترب زمن الولادة، تكون كل الخلايا البيضية الابتدائية قد دخلت في الطور الأول للانقسام الانتصافي (1)، ولكن بدلاً من تقدمها إلى الطور التالي metaphase، تدخل الخلايا في طور التضغّف diplotene، وهو فترة راحة أثناء الطور الأول، ويتميز بوجود شبكة متداخلة من الكروماتين (الشكل 17.1ج). تبقى الخلايا البيضية الابتدائية في الطور الأول ولا تكمل انقسامها الانتصافي الأول قبل البلوغ، وهو على ما يبدو بسبب مثبّط نضوج الخلية البيضية (OMI) oocyte maturation inhibitor وهو مادة تفرزها الخلايا الجريبية. ويتراوح العدد الكلي للخلايا البيضية الابتدائية، عند الولادة ما بين 2-700,000 مليون. وتصبح أغلب الخلايا البيضية رتيقة (ضامرة) في أثناء الطفولة، توجد منها حوالي 400,000 فقط عند بداية البلوغ، بينما سيجري إباضة أقل من 500 خلية. أما بعض الخلايا البيضية التي يكتمل



الشكل 19.1: أ. جريب الطور الثانوي (الغاري). تكون الخلية البيضية المحاطة بالمنطقة الشفافة لا مركزية، يتكون الغار بتجمع سائل في الأحياز بين الخلايا. لاحظ انتظام خلايا الغلاطة الباطنة والغلاطة الظاهرة. **ب.** جريب ثانوي (غرافي) ناضج. اتسع الغار بوضوح وامتأ بالوسائل الجريسي وأحيط بطبقة مطبقة من الخلايا المحبة انغروست الخلية البيضية في كل من الخلايا المحبة، رزمة المبيض، **ج.** صورة ميكروفوتوغرافية لجريب ثانوي له غار متسع وممتلئ بسائل وقطره 20 مم (65x).

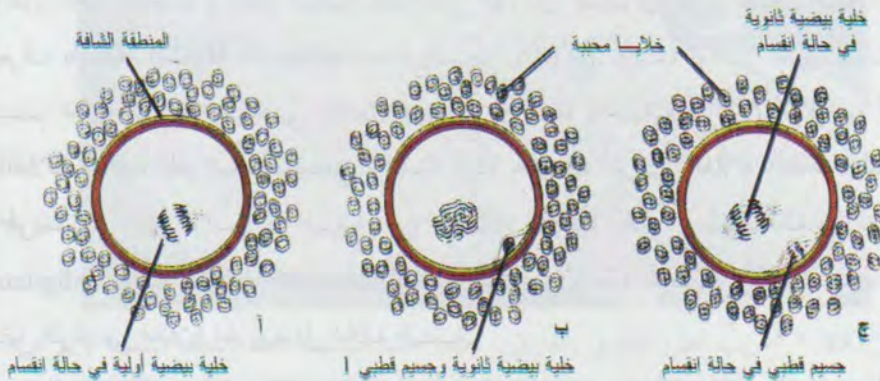
نضوجها في مرحلة متأخرة من الحياة فهي في الأصل في طور التضعف من الانقسام الانتصافي الأول ما يقرب من أربعين سنة قبل الإباضة. لا يُعرف ما إذا كان طور التضعف هو الطور الأفضل لحماية الخلية البيضية من المؤثرات البيئية أم لا ولكن حقيقة زيادة اختطار إصابة الأطفال بشذوذات صبغية بازدياد عمر الأم يشير بدوره إلى أن الخلايا البيضية الابتدائية تكون عرضة للمخاطر كلِّما شاخت.

يتأسس مخزون من الجريبات النامية عند البلوغ ويجري إمدادها من الجريبات البدائية. ويُنتقى 15-20 جريباً من هذا المخزون شهرياً، لتبدأ بالنضوج مارةً بثلاثة أطوار: (1) الطور الأولي أو قبل الغاري preantral. (2) الطور الثانوي أو الغاري (يسمى أيضاً الحويصلي vesicular أو الغرافي Graafian). (3) الطور قبل الإباضي. إنَّ الطور الغاري هو الطور الأطول، بينما يستغرق الطور قبل الإباضي حوالي 37 ساعة قبل الإباضة. عندما تبدأ الخلية البيضية في النماء، تتحول الخلايا الجريبية المحيطة من مسطحة إلى مكعبة وتتكاثر لتصبح ظهارة مطبقة من الخلايا المحبة granulosa cells، وتسمى الوحدة بالجريب الأولي (الشكل 18.1 ب و ج). تستند الخلايا المحبة على غشاء قاعدي basement membrane يفصل بينها وبين الخلايا السدوية stromal المحيطة والتي تُكوّن القراب الجريبِي theca folliculi. وتفرز الخلايا المحبة والخلية البيضية طبقة من البروتين السكري على سطح الخلية البيضية تعرف بالمنطقة الشفافة zona pellucida (الشكل 18.1 ج). وبينما تواصل الجريبات بالنمو، تنتظم خلايا القراب الجريبِي theca folliculi في طبقة داخلية من الخلايا الإفرازية تُعرف بالغلالة الباطنة للقراب الجريبِي ومحفظة ليفية خارجية تُعرف بالغلالة الظاهرة للقراب الجريبِي. تمتد نواتيء أصبعية من الخلايا الجريبية عبر المنطقة الشفافة لتتداخل interdigitate مع زُغبيات microvilli الغشاء البلازمي للخلية البيضية. وهذه النتؤات مهمة لنقل المواد من الخلايا الجريبية إلى الخلية البيضية.

تظهر فراغات مملوءة بسائل بين الخلايا المحبة بمواصلة النماء. تندمج هذه الفراغات لتُكوّن الغاز، وهنا يسمى الجريب بالجريب الثانوي (الحويصلي، الغرافي). يكون الغاز في البداية هلامي الشكل ولكنه يتسع بمرور الزمن (الشكل 19.1). تبقى الخلايا المحبة لتُكوّن رُكمة المبيض cumulus oophorus. ويصل قطر الجريب الثانوي عند النضوج إلى حوالي (25) مم

أو أكثر. ويكون محاطاً بالغلالة الباطنة للقراب الجريسي والتي تتميز بالإفراز السترويدي وبأنها غنية بالأوعية الدموية وبالغلالة الظاهرة التي تلتحم تدريجياً مع سدّى المبيض (الشكل 19.1).

يبدأ عدد من الجريات في النماء مع كل دورة مبيضية، لكن واحداً فقط هو الذي يصل للنضوج الكامل بينما تنتكس البقية وتصبح رتقية (الشكل 19.1 ج). عندما يصل الجريب الثانوي للنضوج، يجيش الهرمون الملوتن ويشجع نمو الطور قبل الإباضي. يكتمل الانقسام الانتصافي (1) وينتج عن ذلك خليتان بنتان غير متساويتين في الحجم. تحتوي كل منهما على (23) صبغياً مزدوج البنية (الشكل 20.1 آ و ب). تستلم إحدى الخلايا الكمية الكبيرة من الهولي وتعرف بالخلية البيضية الثانوية secondary oocyte، بينما لا تحصل الخلية الأخرى، أي الجسم القطبي الأول first polar body، على شيء من الهولي تقريباً. يقع الجسم القطبي الأول بين المنطقة الشفافة وغشاء الخلية البيضية الثانوية، في الفراغ حول المحي perivitelline space (الشكل 20.1 ب). تدخل الخلايا بعد ذلك في الانقسام الانتصافي (2)، لكنها تتوقف في الطور التالي قبل الإباضة بثلاث ساعات تقريباً. لا يكتمل الانقسام الانتصافي الثاني إلا إذا تم تخصيب الخلية البيضية، وإن لم يحدث ذلك فإن الخلية تنتكس



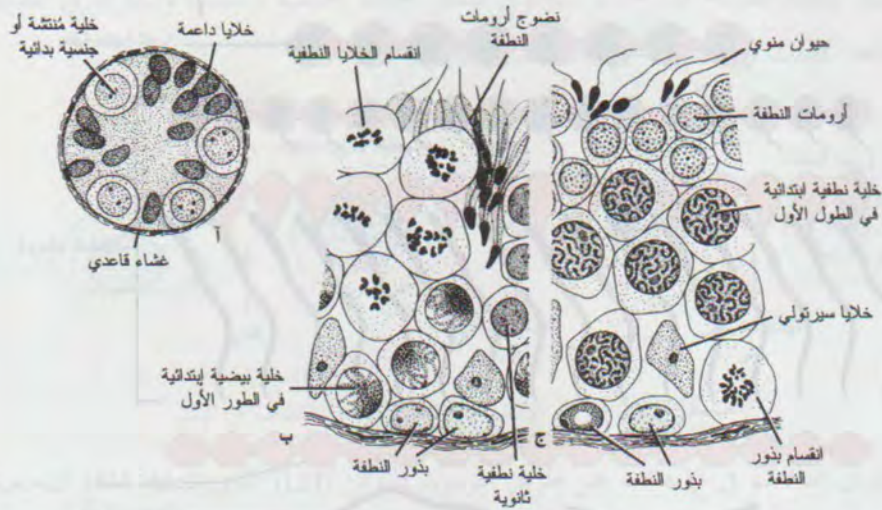
الشكل 20.1: نضوج الخلية البيضية. آ. خلية بيضية ابتدائية تظهر مغزل الانقسام الانتصافي الأول. ب. خلية بيضية ثانوية وجسم قطبي أول. غشاء النواة غير موجود. ج. خلية بيضية ثانوية تظهر مغزل الانقسام الانتصافي الثاني. ينقسم الجسم القطبي الأول أيضاً

بعد مرور (24) ساعة تقريباً بعد الإباضة. كذلك يدخل الجسم القطبي الأول في انقسام ثانٍ (الشكل 20.1 ج).

SPERMATOGENESIS الإنطاف

نضوج النطفة يبدأ عند البلوغ Maturation of Sperm Begins at Puberty

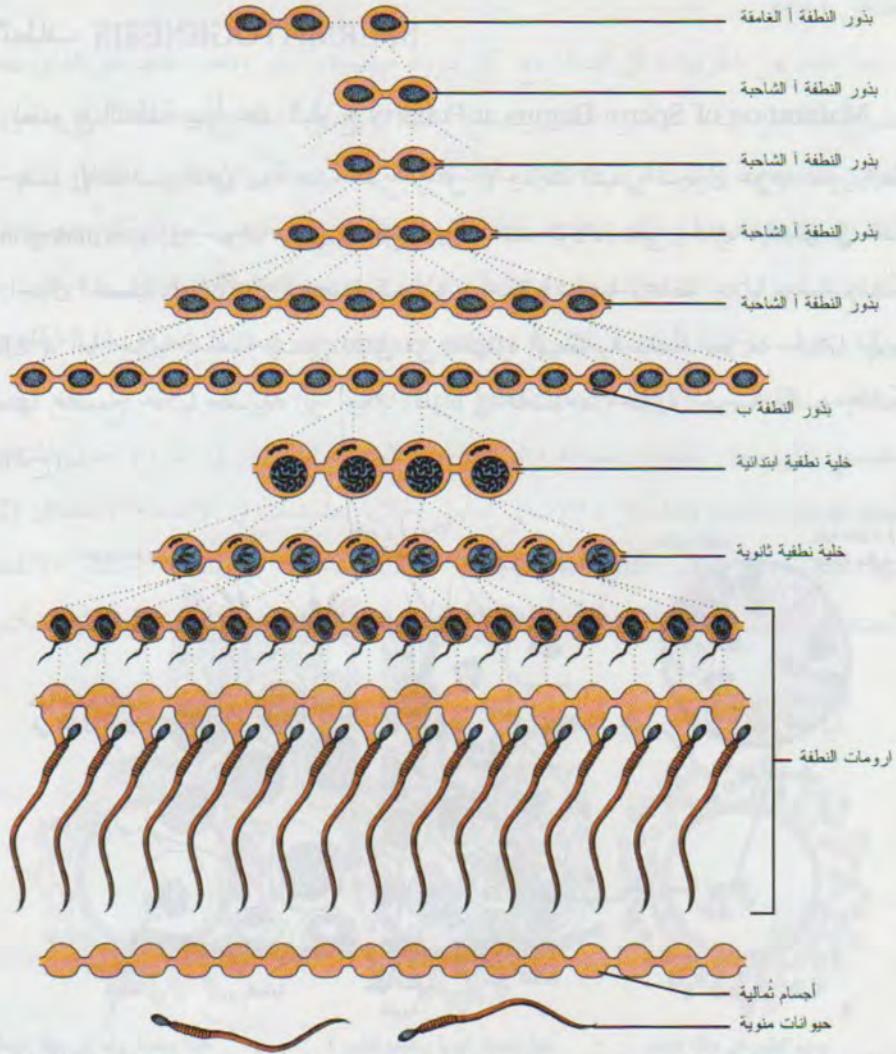
يضم الإنطاف، الذي يبدأ عند البلوغ، كل الأحداث التي تتحول عبرها بذور النطفة spermatogonia إلى حيوان منوي. يمكن التعرف عند الولادة على الخلايا الجنسية في الذكر في الحبال الجنسية sex cords للخصية كخلايا ضخمة وشاحبة ومحاطة بخلايا داعمة (الشكل 21.1 أ). أما الخلايا الداعمة التي تشتق من الظهارة السطحية للغدة، بطريقة الخلايا الجريبية نفسها فتصبح خلايا مساندة أو خلايا سيرتولي بأسلوب الخلايا الجريبية نفسه (الشكل 21.1 ج).



الشكل 21.1: مقطع عبر الحبال الجنسية الابتدائية لطفل ولد حديثاً يظهر خلايا منتشة بدائية وخلايا داعمة. (ب) و (ج) مقطعان من النواقل المنوية في قطاع مستعرض. لاحظ المراحل المختلفة.

تكتسب الحبال الجنسية لمعةً lumen قبل البلوغ بفترة وجيزة، وتصبح الأنابيب الناقلة للمني. تنتج الخلايا الجنسية البدئية خلايا جذعية منتجة للبذرة المنوية spermatogonal

stem cells في الوقت نفسه تقريباً. تخرج الخلايا في فترات منتظمة من هذه الخلايا الجذعية لتكوّن بذور النطفة من النمط (أ)، والتي بتكوينها يبدأ الإنطاف. تتعرض بذور النطفة من



الشكل 22.1: بذور النطفة (آ) مشتقة من خلايا بذور النطفة الجذعية. وتمثل الخلايا الأولى في الإنطاف.

تؤسس مستعمرات من الخلايا بينها جسور الهبولي التي تربط الخلايا ببعضها في كل انقسام تال إلى أن

ينفصل الحيوان المنوي من الأجسام الشمالية. في الحقيقة إن عدد الخلايا المرتبطة ببعض أكبر بكثير مما يبدو

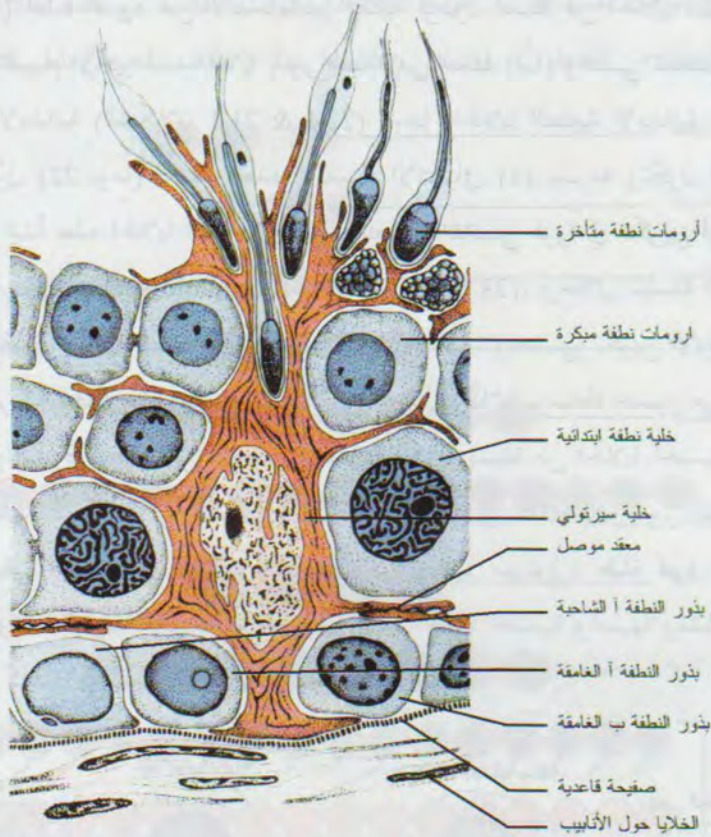
من هذا الشكل

النمط (أ) لعدد محدود من الانقسامات التفتلية لتكوّن نسيلة من الخلايا clone of cells. وينتج الانقسام الأخير لهذه الخلايا بذور النطفة من النمط (ب) والتي تنقسم لتعطي الخلايا النطفية الابتدائية (الشكلان 21.1 & 22.1) تدخل الخلايا النطفية الابتدائية بعدها في طور أول مُطوّل (22 يوماً) يكتمل بعده الانقسام الانتصافي (1) بسرعة وتكون الخلايا النطفية الثانوية. تبدأ هذه الخلايا أثناء الانقسام الانتصافي الثاني فوراً في تكوين أرومات النطفة الفردانية haploid spermatids (الشكلان 21.1 - 23.1). وخلال سلسلة الأحداث هذه، منذ أن تفارق خلايا النمط (أ) جمهرة الخلايا الجذعية، وحتى تكوين الأرومات النطفية، تكون حركية الخلية غير مكتملة لذلك تُربط أجيال الخلايا بوساطة جسور من الهيوولي. ولذا فإن نتاج البذرة النطفية من النمط (أ) المفردة يُكوّن نسيلة من الخلايا الجنسية التي تبقى مرتبطة طيلة فترة التمايز (الشكل 22.1). وبالإضافة إلى ذلك فإن بذور النطفة وأرومات النطفة تبقى مُنغرسَة في ردوب recesses من خلايا سيرتولي، طيلة فترة نمائها (الشكل 24.1). وبهذه الطريقة فإن خلايا سيرتولي تدعم الخلايا الجنسية وتحميها وتشارك في تغذيتها وتساعد كذلك في إطلاق الحيوانات المنوية الناضجة.



الشكل 23.1: نواتج الانقسام الانتصافي أثناء الانطاف في البشر

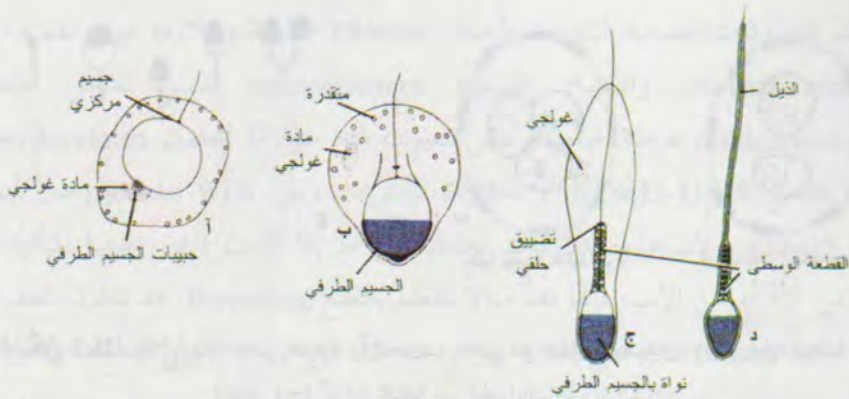
يجري التحكم في الإنطاف عن طريق الهرمون الملوتن (LH) الذي تنتجه الغدة النخامية. يرتبط الهرمون الملوتن بمستقبلات على خلايا ليدغ Leydig ويحفّز إنتاج التستوستيرون الذي يرتبط بدوره بخلايا سيرتولي ليشجّع الإنطاف. كذلك يعدّ الهرمون المنبه للجريب (FSH) ضرورياً، لأن ارتباطه بخلايا سيرتولي يحفّز إنتاج سائل الخصية وتخليق البروتينات المستقبلية للأندروجين داخل الخلية.



الشكل 24.1: خلايا سيرتولي وخلايا نطفية ناضجة. بذور النطفة وخلايا نطفية وأرومات النطفة المبكرة تشغل منخفضاً في الوجه القاعدي الخلية، أرومات النطفة من ردوب عصيفة قرب القمة.

تكوّن النطاف Spermiogenesis

تكوّن النطاف هو سلسلة التغيرات التي تتحول بواسطتها أرومات النطفة إلى حيوانات منوية. وتضم هذه التغيرات: (أ) تكوّن الجسيم الطرفي acrosome والذي يغطي نصف سطح النواة ويحتوي إنزيمات تساعد في اختراق البيضة والطبقات المحيطة بها أثناء الإخصاب (الشكل 25.1). و(ب) تكثف النواة. و(ج) تكوين العنق والقطعة الوسطى والذيل. و(د) ذرف shedding معظم الهيولي. ويبلغ الزمن المطلوب في الإنسان لتحويل بذرة النطفة إلى حيوان منوي ناضج تقريباً (64) يوماً.



الشكل 25.1: المراحل الهامة في تحول أرومة النطفة الإنسانية إلى حيوان منوي.

عندما يكتمل تكون الحيوانات المنوية فإنها تدخل إلى لمعة الأنبيبات الناقلة للمني، وتُدفع من هناك نحو البربخ بواسطة عناصر قلوصة contractile موجودة في جدار هذه الأنبيبات. ومع أن الحيوانات المنوية تكون قليلة الحركة في البداية، إلا أن كمال حركتها يتم في البربخ.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

الأعراس الشاذة Abnormal Gametes

قد يحتوي كل جريب مبيضي في الإنسان وفي أغلب الثدييات، على خليتين أو ثلاث خلايا بيضية ابتدائية، سهلة التمييز (الشكل 26.1). ومع أن هذه الخلايا قد تعطي توأمًا أو توأمًا ثلاثيًا، إلا أنها غالباً ما تتنكس قبل بلوغها النضوج. قد تحتوي الخلية البيضية الابتدائية الواحدة على نواتين أو ثلاث في بعض الحالات النادرة (الشكل 26.1 ب). وتموت مثل هذه الخلايا الثنائية النواة أو الثلاثية النواة قبل بلوغها النضوج.

وعلى النقيض من الخلايا البيضية الشاذة abnormal، فإن الحيوانات المنوية الشاذة تشاهد بنسبه أكبر، إذ إن ما يقرب من 10% من الحيوانات المنوية فيها عيوب ملحوظة. قد يكون الشذوذ في الرأس أو الذيل، وقد تكون الحيوانات المنوية عملاقة أو قد تكون قزمة، وأحياناً قد تكون ملتصقة ببعضها (الشكل 26.1 ج). إلا أن النطفة المصابة بالشذوذات الشكلية تفتقر إلى الحركة الطبيعية وغالباً ما لا تخصّب أي خلية بيضية.



الشكل 26.1: خلايا منتشة غير طبيعية (أ) جريب بدائي ذو خليتين ببيضيتين. (ب) خلية ببيضية ثلاثية النواة. (ج) أنواع مختلفة من الحيوانات المنوية الشاذة.

ملخص Summary

تظهر الخلايا الجنسية البدئية على جدار الكيس المحي في الأسبوع الرابع، وتهاجر إلى الغدة التناسلية غير المتمايزة indifferent gonad (الشكل 1.1)، حيث تصل إلى هناك في نهاية الأسبوع الخامس.

تدخل الخلايا الجنسية المذكرة والمؤنثة في تحضيرها للإخصاب في عملية تخلق الأعراس التي تضم الانقسام الانتصافي وتمايز الخلايا. تتزوج الصبغيات المتماثلة وتتبادل المادة الجينية أثناء الانقسام الانتصافي (1). أما في أثناء الانقسام الانتصافي (2) فتفشل الخلايا في استنساخ الدنا (DNA) لذلك تحتوي كل خلية على العدد الفرداني haploid للصبغيات ونصف كمية الدنا (DNA) في الخلية الجسدية الطبيعية (الشكل 3.1). لذلك فإن الأعراس المذكرة والمؤنثة الناضجة تحتوي على $(Y + 22)$ أو $(X + 22)$ صبغي بالترتيب.

قد تنشأ العيوب الولادية عن شذوذات في عدد الصبغيات أو في بنيتها أو عن طفرة جينية مفردة. وتنتج حوالي 7% من العيوب الولادية الكبيرة عن شذوذات في الصبغي وتنتج 8% عن الطفرات الجينية. وقد ينشأ تثليث الصبغي (زيادة صبغي) وأحادية الصبغي (فقدان صبغي) أثناء الانقسام التفتلي أو الإنتصافي. وتتزوج الصبغيات المتماثلة ثم تنفصل في أثناء الانقسام الانتصافي. أما إذا فشل هذا الانفصال (عدم الانفصال) فإن بعض الخلايا تستلم صبغيات أكثر وبعضها يستلم صبغيات أقل من الأخرى (الشكل 5.1). يزداد معدل حدوث الشذوذات في عدد الصبغيات بازدياد عمر الأم، ولاسيما عندما تبلغ سن (35) سنة فما فوق.

تضمّ الشذوذات الصبغية البنيوية: الأخبان Deletion الكبيرة (متلازمة مواء القط) cri-du-chat syndrome، والأخبان الصغيرة microdeletions التي تشمل جينات متجاورة contiguous عرضة لحدوث بعض العيوب مثل متلازمة أنجلمان Ingelman (خبث أمومي، صبغي 13q15-11q15)، أو متلازمة برادر - ويلي Prader-Willi (خبث أبوي 13q15-11q15). ولأن هذه المتلازمات تعتمد على ما إذا كانت المادة الجينية المتأثرة قد ورثت من الأم أو من الأب، فإنها تعدّ مثلاً للتعلّم بالطبع Imprinting. قد تكون الطفرات الجينية سائدة dominant (يكفي إصابة جين واحد فقط من الزوج الأليلي ليُحدث التغيّر) أو متنحية recessive (يجب حدوث الطفرة في كلا الزوجين الأليليين). تصيب الطفرات المسؤولة عن أغلب العيوب الولادية الجينية التي تدخل في النماء الطبيعي للجنين.

في الأنثى، يُسمّى نضوج الخلايا الجنسية البدئية إلى عرس ناضج بتكوّن البيضة oogenesis، ويبدأ قبل الولادة. بينما في الذكر يسمى الإنطاف spermatogenesis ويبدأ بعد البلوغ. إذ تُكوّن الخلايا الجنسية البدئية في الأنثى بذور البيضات oogonia. وبعد انقسامات تفتلية متتالية، تتوقف بعض هذه البيضات عند الطور الأول للانقسام الانتصافي (1) لتُكوّن الخلايا البيضية الأولية. تصبح كل بذور البيضات رتيقة في الشهر السابع، بينما تُحاط فقط الخلايا البيضة الأولية بطبقة من الخلايا الجريبية المشتقة من ظهارة سطح المبيض (الشكل 1-17). ويسمى ذلك بالجريب الابتدائي primordial follicle. تُجلب عند البلوغ، كمية من هذه الخلايا والتي يجري الحصول عليها من بين عدد محدود من الجريبات البدائية. وهكذا يبدأ 15-20 جريباً في النمو كل يوم. وفي أثناء نضوجها تمر بثلاثة أطوار وهي: (1) الأولي أو قبل الغاري، و(2) الثانوي أو الغاري (حويصلي أو غرافي) و(3) قبل الإباضي. تبقى الخلية البيضية الأولية في الطور الأول من الانقسام الانتصافي إلى أن ينضج الجريب الثانوي، وفي هذه اللحظة يجيش surge الهرمون الملوتن (LH) ليُحفّز النمو قبل الإباضي، حيث يكتمل الانقسام الانتصافي (1) ثم تتوقف الخلية البيضية الثانوية عند الطور الثاني للانقسام الإختزالي (2) قبل الإباضة بحوالي (3) ساعات ولا تكمل انقسامها حتى يحين الإخصاب. ففي الذكر تبقى الخلايا البدائية ضامرة حتى البلوغ، وعندها تتميز إلى بذور النطفة spermatogonia. وتُعطي هذه الخلايا الجذعية بذور النطاف والتي تنتج أربع خلايا من أرومات النطفة spermatids عبر انقسامين انتصافيين متتاليين (الشكل 4.1). وتمرّ

أرومات النطاف عبر سلسلة من التغيرات (تكوين النطاف) spermiogenesis (الشكل 25.1) وتضم: (أ) تكوين الجسم الطرفي acrosome. و(ب) تكثف النواة condensation of the nucleus. و(ج) تكوين العنق والقطعة الوسطى والذيل. و(د) ذرف shedding أغلب الهولي. ويبلغ الزمن الذي تستغرقه بذرة النطفة كي تتحول إلى حيوان منوي ناضج (64) يوماً تقريباً.

مسائل للحل

1. ما أشيع الأسباب لشذوذات الصبغي العددية؟ أعط مثلاً لمتلازمة سريرية تتضمن شذوذات صبغية عددية.
2. بالإضافة للشذوذات العددية، ما هي أنواع التغيرات chromosomal alterations الأخرى التي تحدث في الصبغيات؟
3. ما هو الترقيع mosaicism وكيف يحدث؟

قراءات مقترحة

- Chandley AC: Meiosis in man. *Trends Genet* 4:79, 1988.
- Clermont Y: Kinetics of spermatogenesis in mammals: seminiferous epithelium cycle and spermatogonial renewal. *Physiol Rev* 52:198, 1972.
- Eddy EM, Clark JM, Gong D, Fenderson BA: Origin and migration of primordial germ cells in mammals. *Gamete Res* 4:333, 1981.
- Gelchrter TD, Collins FS: *Principles of Medical Genetics*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1990.
- Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS (eds): *Syndromes of the Head and Neck*. 3rd ed. New York, Oxford University, 1990.
- Heller CG, Clermont Y: Kinetics of the germinal epithelium in man. *Recent Prog Horm Res* 20:545, 1964.
- Johnson MH, Everett BJ: *Essential Reproduction*. 5th ed. London, Blackwell Science Limited, 2000.
- Jones KL (ed): *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1988.
- Larsen WJ, Wert SE: Roles of cell junctions in gametogenesis and early embryonic development. *Tissue Cell* 20:809, 1988.
- Lenke RR, Levy HL: Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia: an international survey of untreated and treated pregnancies. *N Engl J Med* 303:1202, 1980.
- Pelletier RA, We K, Balakier H: Development of membrane differentiations in the guinea pig spermatid during spermiogenesis. *Am J Anat* 167:119, 1983.
- Russell LD: Sertoligerm cell interactions: a review. *Gamete Res* 3:179, 1980.
- Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM (eds): *Human Malformations and Related Anomalies*. Vol I, II. New York, Oxford University Press, 1993.
- Thorogood P (ed): *Embryos, Genes, and Birth Defects*. New York, Wiley, 1997.
- Witschj E: Migration of the germ cells of the human embryos from the yolk sac to the primitive gonadal folds. *Contrib Embryol* 36:67, 1948.

الفصل الثاني

الأسبوع الأول للنماء: من الإباضة إلى الانغراس

First Week of Development: Ovulation to Implantation

دورة المبيض Ovarian Cycle

تدخل الأنثى في دورات شهرية منتظمة عند البلوغ. يتحكم الوطاء hypothalamus في هذه الدورات الجنسية، حيث تقوم بإفراز الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية (GnRH) الذي يعمل على خلايا الغدة النخامية الأمامية، التي تفرز موجبات الغدة التناسلية. هذه الهرمونات، أي الهرمون المنبئ للجريب (FSH)، والهرمون الملوتن (LH)، تنبّه وتتحكم في التغيرات الدورية للمبيض.

يتم تنبيهه 15-20 من جريبات الطور الابتدائي (قبل الغاري) لتنمو تحت

تأثير الهرمون المنبئ للجريب عند بداية كل دورة مبيضية. (وهذا الهرمون غير

ضروري لتشجيع نمو الجريبات الابتدائي primordial follicles إلى طور

الجريب الأولي primary follicle stage، لكن بدون هذا الهرمون، تموت الخلايا

وتصبح رقيقة. لذلك ينقذ هذا الهرمون 15-20 من هذه الخلايا من مخزون

الجريبات الابتدائية التي تُصنّع باستمرار (الشكل 1.2) وتحت الظروف



الشكل 1.2: من مخزن الجريبات البدائية، يبدأ يومياً بعضها في النمو إلى جريبات ثانوية (قبل غارية) ويعتمد هذا النمو على الهرمون المنية للجريب. ويتقدم الدورة يُشجع إفراز هذا الهرمون الجريبات الابتدائية لتبدأ في التطور إلى جريبات ثانوية (غارية، غرافية) من الأيام الأخيرة لنضوج الجريب الثانوي، يُفرز الإستروجين عن طريق الخلايا الجريبية الخلايا الغلافية ويحفز زيادة إفراز الهرمون الملوتن عبر الغدة النخامية (الشكل 13.2) ويؤدي هذا الهرمون إلى دخول الجريب في طور قبل الإباضي ليُكمل الانقسام الانتصافي الأول ويدخل في الثاني والذي توقف من الطور التالي قبل الإباضة بثلاث ساعات تقريباً.

العادية، تصل واحدة فقط من هذه الجريبات للنضوج الكامل، وتخرج خلية بيضية واحدة، بينما تنكس الأخرى وتصبح رتقية. تُجند مجموعة أخرى من الجريبات الابتدائية في الدورة التالية، ومرة أخرى، يصل جريب واحد فقط إلى النضوج. وبالتالي فإن أغلب الجريبات تنكس، قبل أن تبلغ النضوج الكامل. وعندما يصبح الجريب رتقياً، تنكس الخلية البيضية وما يحيط بها من خلايا جريبية ويحل في موضعها النسيج الضام والذي يكون ما يُعرف بالجسم الرتقي *corpus atreticum*. كذلك ينبت الهرمون المنبه للجريب نضوج الخلايا الحبيبية follicular granulose الجريبية المحيطة بالخلية البيضية. وبدوره فإن تكاثر هذه الخلايا يُتوسطُ بعامل تمايز النمو 9-(GDF-9)، وهو أحد أفراد عائلة عوامل النمو المحوّلة - بيتا (TGF-β). تقوم الخلايا المحيطة بالتعاون مع الخلايا القارية thecal بإفراز الإستروجين الذي (أ) يؤدي إلى دخول بطانة الرحم في الطور التكاثري **proliferative** (الجريسي)، و(ب) يقوم بترقيق مخاط عنق الرحم كي يسمح بمرور النطفة، و(ج) ينبت الغدة النخامية كي تفرز الهرمون الملوتن (LH) والذي يجيش surge عند منتصف الدورة مما يؤدي إلى: (أ) ارتفاع

تركيز العامل المشجع للنمو maturation-promoting factor، مما يجعل الخلايا البيضية تكمل انقسامها الانتصافي الأول وتدخل في الانقسام الانتصافي الثاني، و(ب) ينبّه إفراز البروجستيرون من الخلايا السدوية الجريبية (التلوتن) luteinization، و(ج) يؤدي إلى تمزق الجريب ثم الإباضة.

الإباضة OVULATION

ينمو الجريب الثانوي بسرعة حتى يصل قطره إلى (25) ملمتر (ملم). في الأيام التي تسبق الإباضة مباشرة، وتحت تأثير الهرمون المنبه للجريب والهرمون الملوتن، وبالتزامن مع هذا النمو النهائي للجريبات الثانوية، تحدث زيادة مفاجئة في الهرمون الملوتن مما يجعل الخلية البيضية الابتدائية تكمل انقسامها الانتصافي الأول ويجعل الجريب يدخل في الطور قبل الإباضي. كذلك يبدأ الانقسام الانتصافي الثاني، ولكن تتوقف الخلية البيضية عند الطور التالي قبل الإباضة بثلاث ساعات تقريباً. يحدث انتباج bulge موضعي على سطح المبيض في هذا الوقت، وتظهر في القمة بقعة خالية من الأوعية تدعى نقطة stigma. ويزيد التركيز العالي للهرمون الملوتن نشاط الكولاجيناز مما يؤدي إلى هضم ألياف الكولاجين المحيطة بالجريب. كذلك يرتفع مستوى البروستاغلاندين (نتيجة لارتفاع الهرمون الملوتن) مما يؤدي إلى تقلصات موضعية عضلية في جدار المبيض. وتُخرج هذه التقلصات العضلية الخلية البيضية، مع الخلايا الحبيبة المحيطة بها، من منطقة الرُكْمَة المبيضية cumulus oophorus، وتحررها (الإباضة) وتطفو حرّة خارج المبيض (الشكلان 2.2 & 3.2). وبعد ذلك تُعيد بعض خلايا رُكْمَة المبيض تنظيم نفسها حول المنطقة الشفافة zona pellucida وتُكوّن الإكليل المُتَشَع (الشكلان 4.2 - 6.2).

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

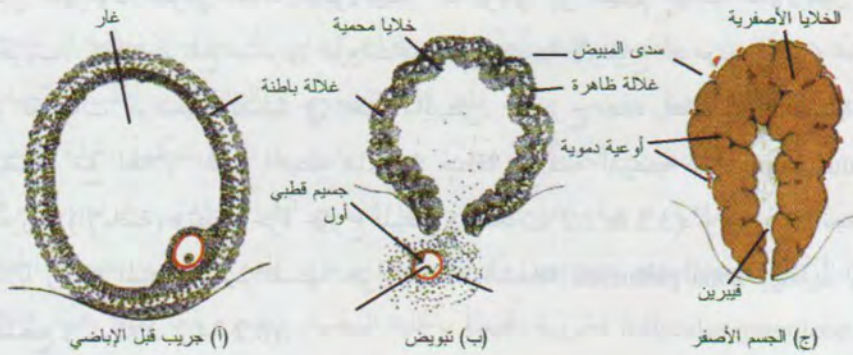
الإباضة Ovulation

تشعر بعض النساء أثناء الإباضة، بألم خفيف يعرف بألم منتصف الدورة middle pain، لأنه يحدث قرب منتصف الدورة الشهرية. وبصورة عامة يصاحب الإباضة ارتفاع في درجة الحرارة الأساسية والتي يمكن رصدها لتساعد في تحديد زمن تحرّر الخلية البيضية. وتفشل

بعض النساء في الإباضة بسبب قلة تركيز موجهات الغدد التناسلية. وفي مثل هذه الحالات يمكن إعطاء عقار ينبه إفراز موجهات الغدد التناسلية ومن ثم الإباضة. ومع أن هذه العقاقير فعالة، إلا أنها غالباً ما تؤدي إلى إباضة متعددة، مما يزيد احتمال حدوث حمل متعدد بعشرة أضعاف أكثر مما في عامة النساء.

الجسم الأصفر CORPUS LUTEUM

تتوَعَّى vascularized الخلايا المحيية المتبقية على سطح الجريب المتمزق وكذلك خلايا من القُرَاب الباطن بعد الإباضة، وتتغذى من بعض الأوعية الدموية المحيطة. وتحت تأثير الهرمون الملوّتن، تنتج هذه الخلايا صبغة صفراء وتتحول إلى الخلايا الأصفرية lutean cells التي تكوّن الجسم الأصفر corpus luteum، وتفرز هرمون البروجسترون (الشكل 2.2ج). تؤدي هرمونات البروجسترون والاستروجينات معاً إلى دخول الغشاء المخاطي للرحم في الطور السابق للحمل progestational أو طور الإفراز secretory، تحضيراً لانغراس المضة.



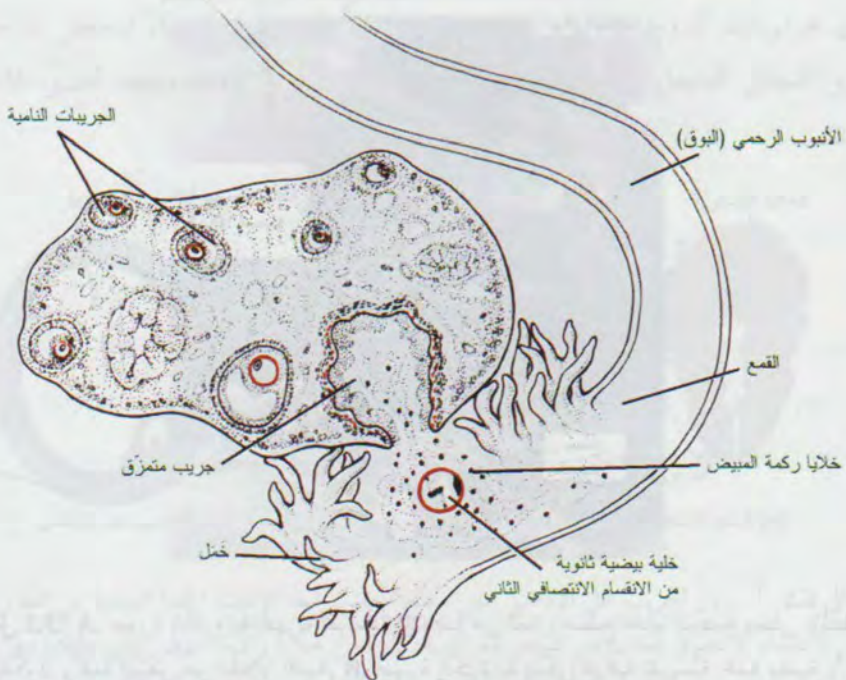
الشكل 2.2: أ. بروز الجريب قبل الإباضي على سطح المبيض. ب. الإباضة الخلوية البيضية من الطور التالي من الانقسام الانتصافي لُفِظَت من المبيض مع كمية كبيرة من خلايا ركمة المبيض تبقى الخلايا الجريبية داخل الجريب المنخمس لتكوّن الخلايا الأصفرية. ج. الجسم الأصفر. لاحظ الحجم الكبير للجسم الأصفر، والناتج عن تضخم الخلايا المحيية وخلايا الغلالة الباطنة وتراكم الدهون عليها. يُملأ باقي تجويف الجريب بالفيرين.



الشكل 3.2: A. صورة إلكترونية مجهرية تفريسية للإباضة من الغار. سطح الخلية البيضية مغطى بالمنطقة الشفافة تتكون رزمة المبيض من الخلايا المحبة. B. صورة إلكترونية ميكروغرافية تفريسية لخلية بيضية لأرنب بعد 1.5 ساعة من الإباضة. الخلية البيضية المحاطة بالخلايا المحبة تقع على سطح المبيض. لاحظ موضع الإباضة.

نقل الخلية البيضية OOCYTE TRANSPORT

تبدأ خَمَلُ البوق fimbriae البوق oviduct في كَنَسِ سطح المبيض قبل الإباضة بفترة وجيزة. ويبدأ البوق بالتقلص بإيقاع منتظم. ويُعْتَقَدُ بأن الخلية البيضية مع بعض ما يحيط بها من خلايا محبة (الشكل 3.2 & 4.2) تُنقل بوساطة هذه الحركات الكُنَسِيَّة التي تُحدثها خَمَلُ البوق بالإضافة لحركة أهداب cilia البطانة الظهارية. ومتى صارت ضمن البوق فإن خلايا الرُكْمَة تزيج نواتها الهيولية عن المنطقة الشفافة، وبذلك تفقد اتصالها بالخلية البيضية. عندما تصل الخلية البيضية إلى البوق، تُدفع بوساطة الأهداب بمعدل نقل يتناسب مع وضع الغدد الصماء أثناء الإباضة وبعدها. وفي الإنسان، تصل الخلية البيضية المُخصَّبة إلى جوف الرحم في حوالي 3-4 أيام.



الشكل 4.2: العلاقة بين خَمَلِ البوق والمبيض، يجمع خَمَلِ البوق الخلايا البيضية ويدفع بها داخل أنبوب الرحم.

الجسم الأبيض CORPUS ALBICANS

إذا لم يحدث الإخصاب، فإن الجسم الأصفر يصل إلى قمة نمائه في (9) أيام بعد الإباضة. ويمكن التعرف عليه بسهولة كبروز ضارب إلى الصفرة على سطح المبيض. بعد ذلك يتقلص الجسم الأصفر بسبب تنكس الخلايا الصفيرية ويُكوّن ورماً من نسيج ندبي متليف fibrotic scar tissue هو الجسم الأبيض. ينقص تركيز البروجسترون في الوقت ذاته، مما يؤدي إلى نزف الحيض. أما إذا تمّ تخصيب الخلية البيضية، فإن تنكس الجسم الأصفر يُمنع بواسطة مواجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشريّة (HCG) وهو هرمون تفرزه الأرومة الغذائية المخلّوية syncytiotrophoblast للمضغة النامية. يواصل الجسم الأصفر النمو مكوناً الجسم الأصفر الحَملي. ويصبح حجمه في نهاية الشهر الثالث معادلاً لثلث حجم المبيض أو نصفه. تواصل الخلايا الصفيرية إفراز البروجسترون حتى نهاية الشهر الرابع، وبعد ذلك تتقهقر هذه الخلايا ببطء، إذ إن إفراز البروجسترون بواسطة الأرومة الغذائية للمشيمة يصبح كافياً لصيانة maintenance الحمل. تؤدي إزالة الجسم الأصفر الحَملي قبل الشهر الرابع تؤدي للإجهاض عادة.

الإخصاب Fertilization

الإخصاب هو العملية التي يتحدّ فيها العرس المذكر مع المؤنث، ويحدث في الجزء القمعي من أنبوب الرحم (البوق) وهو أكثر أجزاء البوق اتساعاً، وأقربها إلى المبيض (الشكل 4.2). وقد تبقى الحيوانات المنوية عيوشة في مسلك الأنثى التكاثري reproductive tract لعدة أيام.

يدخل فقط 1% من النطاف التي يتم قذفها في المهبل إلى عنق الرحم، وقد تبقى هناك لعدة ساعات. وحركه النطاف من العنق إلى أنبوب الرحم (البوق) في الأصل عن طريق قوتها الدافعة الذاتية، مع أن حركة السوائل التي تحدثها أهداب البوق قد تساعدها. تستغرق الرحلة من عنق الرحم إلى البوق من ساعتين إلى سبع ساعات على أقل تقدير وعندما تصل النطاف إلى البرزخ isthmus، تقلّ حركتها وتتوقف هجرتها. تستعيد النطاف قدرتها على الحركة عند الإباضة، ولعلّ ذلك بسبب الجواذب الكيميائية التي تنتجها خلايا

الرُكْمَة التي تحيط بالبيضة، ثم تسبح النطف إلى القمع ampulla حيث يتم الإخصاب. لا تستطيع الحيوانات المنوية تخصيب الخلية البيضية عند وصولها إلى السبيل التناسلي الأنثوي مباشرة ولكنها تحتاج إلى: (أ) القدرة التلقيحية capacitation, (ب) تفاعل الجسم الطرفي acrosome reaction، حتى تكتسب هذه القدرة.

القدرة التلقيحية هي فترة التكيف في سبيل الأنثى التناسلي، ويستغرق ذلك في الإنسان حوالي (7) ساعات. ويحدث أغلب هذا التكيف في البوق، ويستلزم تأثراً ظاهرياً بين النطفة وسطح الغشاء المخاطي للبوق. وتتم في هذه الفترة إزاحة غلاف البروتين السكري glycoprotein coat وبروتينات البلازما المنوية seminal plasma proteins عن الغشاء البلازمي الذي يغطي منطقة الجسم الطرفي للحيوان المنوي. إن النطف القادرة تلقيحياً فقط هي التي تستطيع المرور عبر خلايا الإكليل corona cells وتستطيع الدخول في تفاعل الجسم الطرفي.

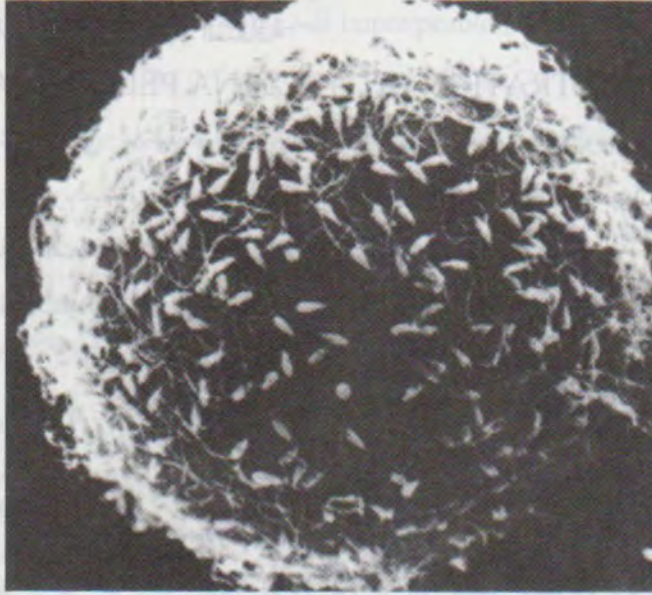
يتم تخفيف تفاعل الجسم الطرفي والذي يحدث بعد ارتباط النطف بالمنطقة الشفافة zona pellucida ببروتينات هذه المنطقة. يبلغ هذا التفاعل ذورته عند إفراز الإنزيمات الضرورية لاختراق المنطقة الشفافة والتي تضم الأكروسين acrosin والمادة الشبيهة بالترسين trypsin-like substance (الشكل 5.2).

تشمل أطوار الإخصاب: الطور (1) اختراق الإكليل المتشعب، والطور (2) اختراق المنطقة الشفافة والطور (3) اتحاد كل من غشاء الخلية البيضية وغشاء النطفة.

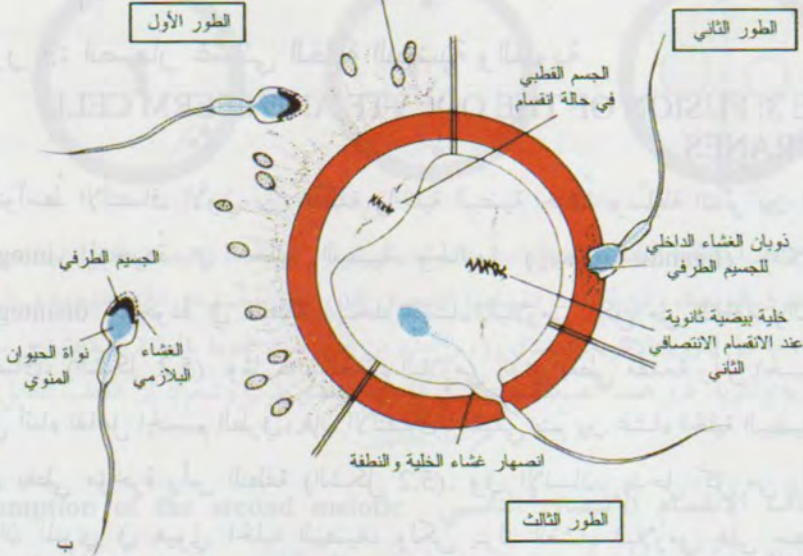
الطور 1: اختراق الإكليل المتشعب

PHASE 1: PENETRATION OF THE CORONA RADIATA

من بين 200-300 مليون حيوان منوي يقذف في قناة الأنثى التناسلية، تستطيع فقط 300-500 منها أن تصل إلى موقع الإخصاب. وواحد فقط منها هو الذي يُخصَّب البيضة. يعتقد أن باقي النطف تساعد النطفة المُخصَّبة في اختراق الحواجز التي تحصن العرس المؤنث. والنطف القادرة تلقيحياً هي التي تمر بسهولة عبر خلايا الإكليل (الشكل 5.2).



خلايا الإكليل المتشعب



الشكل 5.2: آ. صورة إلكترونية مجهرية تفريسية لمنطقة ملتصقة بالمنطقة الشفافة. ب. المراحل الثلاثة لاختراق الخلية البويضات، الحيوانات المنوية تمر عبر حاجز المتشعب، من المرحلة الثانية يخترق حيوان منوي واحد أو أكثر المنطقة الشفافة. في المرحلة الثالثة حيوان منوي واحد يخترق غشاء الخلية البويضات أثناء فقدانه لغشائه البلازمي. الصورة العلوية حيوان منوي طبيعي ذو جسيم طرفي.

الطور 2: اختراق المنطقة الشفافة

PHASE 2: PENETRATION OF THE ZONA PELLUCIDA

المنطقة الشفافة هي غلاف من البروتين السكري يحيط بالبيضة ويسهل ارتباط النطفة ويحافظ عليها ويحفز تفاعل الجسيم الطرفي، ويتم كلاهما عبر اللجين (Ligand) (ZP3)، وهي إحدى بروتينات المنطقة الشفافة. ويسمح إفراز إنزيمات الجسيم الطرفي (أكروسين) للنطفة باختراق المنطقة الشفافة وتصبح بذلك على اتصال بالغشاء البلازمي للخلية البيضية (الشكل 5.2). وتتغير نفوذية المنطقة الشفافة عندما يمس رأس النطفة سطح الخلية البيضية. ويؤدي هذا التماس إلى إفراز إنزيم محلوي lysosomal من حبيبات القشرة التي تحيط بالغشاء البلازمي للخلية البيضية. تُغير هذه الإنزيمات، بدورها، مواصفات المنطقة الشفافة (تفاعل المنطقة) لمنع اختراق النطفة ولتثبط مستقبلات النوع الخاصة بالحيوانات المنوية على سطح المنطقة zona. لقد شوهدت حيوانات منوية أخرى منغرس في المنطقة الشفافة، لكن يبدو أن واحداً فقط هو الذي يستطيع اختراق الخلية البيضية (الشكل 6.2).

الطور 3: انصهار غشائي الخلية البيضية والمنوية

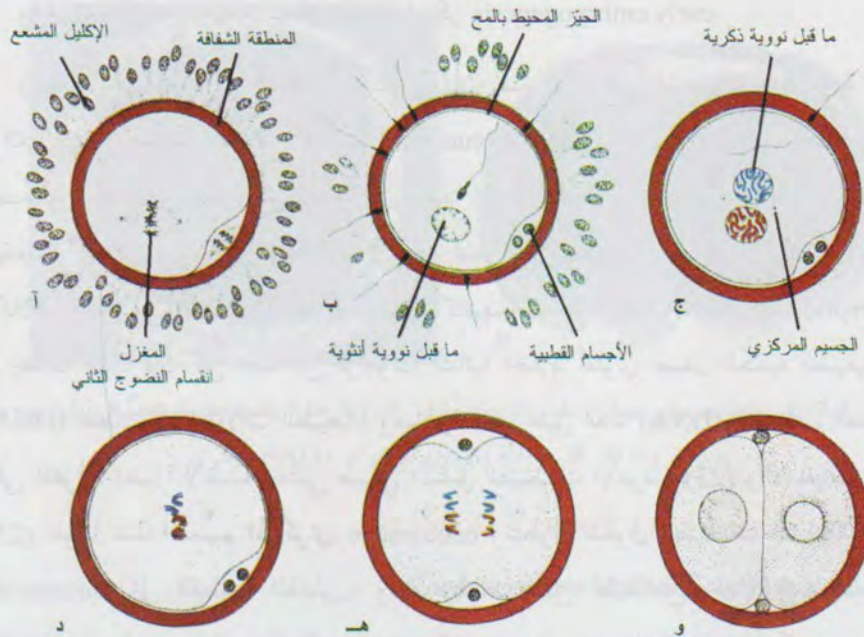
PHASE 3: FUSION OF THE OOCYTE AND SPERM CELL MEMBRANES

يُتَوَاسَطُ الالتصاق الأولي بين النطفة والخلية البيضية جزئياً بواسطة التأثير بين المُكَمَّلَات integrins الموجودة في الخلية البيضية ولجائنها (رُبطات ligands) واللامكملات disintegrins الموجودة في النطفة. يتحد الغشاء البلازمي لكل من النطفة والبيضة بعد الالتصاق، (الشكل 5.2). ولما كان الغشاء البلازمي الذي يغطي مقدمة رأس الجسيم الطرفي يختفي أثناء تفاعل الجسيم الطرفي، فإن الالتصاق الحقيقي يتم بين غشاء الخلية البيضية والغشاء الذي يغطي مؤخرة رأس النطفة (الشكل 5.2). وفي الإنسان، يدخل كل من رأس وذيل الحيوان المنوي في هيولي الخلية البيضية، ولكن يُترك الغشاء البلازمي على سطح الخلية البيضية. وعند دخول الحيوان المنوي إليها، تستجيب الخلية البيضية بثلاث طُرُق:

1. تفاعلات القشرة والمنطقة الشفافة Cortical and zona reactions. كنتيجة لإطلاق

الحبيبات القشرية للخلية البيضية، والتي تحتوي إنزيمات محلوية، (أ) يصبح غشاء الخلية

البيضية غير نفوذ (كثيماً) impermeable للحيوانات المنوية الأخرى. و(ب) تُغيّر المنطقة الشفافة من بنيتها وتركيبها لتمنع النطف من الارتباط والاختراق. وتحول هذه التفاعلات دون تعدد النطاف polyspermy (اختراق أكثر من حيوان منوي للخلية البيضية).



2. استئناف الانقسام الانتصافي الثاني Resumption of the second meiotic division. تُكمل الخلية البيضية انقسامها الانتصافي الثاني بعد دخول الحيوان المنوي مباشرة. وتُعرف إحدى الخلايا البنات التي تستلم كمية قليلة جداً من الهوليول باسم الجسم القطبي الثاني، بينما تصبح الخلية البنت الأخرى الخلية البيضية النهائية.

وتتنظم صبغياتها (22 + X) في نواة حويصلية تُعرف بسليفة النواة الأنثوية female pronucleus (الشكلان 6.2-7.2).

3. التنشيط الإستقلابي للبيضة Metabolic activation of the egg. قد يُحمّل العامل المنشط بوساطة الحيوان المنوي. وقد يشمل تنشيط ما بعد الالتصاق الأحداث الخلوية والجُزئية الأولية المرتبطة بتخلّق المضغة المبكر early embryogenesis.

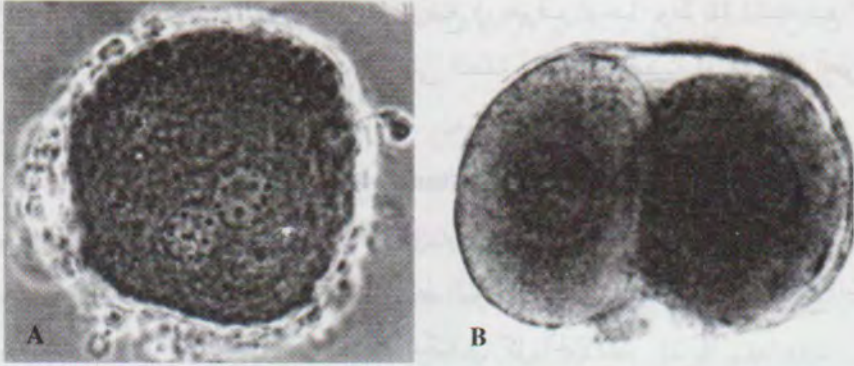
ويتقدّم الحيوان المنوي في هذه الأثناء إلى أن يصير قريباً من سليفة النواة الأنثوية. تنتفخ نواته لتصبح سليفة النواة الذكرية male pronucleus (الشكل 6.2)، يفصل الذيل ويتنكّس. ولا يمكن التمييز شكلياً ما بين سليفة النواة الأنثوية والذكرية إذ يلتصقان في النهاية ويفقدان غلافهما النووي (الشكل 7.2). عند نمو سليفتي النواتين الذكرية والأنثوية (كلاهما فرداني haploid)، يتوجّب على كليهما تنسّخ الدنا (DNA replication). وإذا لم يحدث هذا، فإن كل خلية من الزيجوت الثنائية الخلايا تحتوي نصف الكمية الطبيعية للدنا (DNA) فقط. وفي الحالات الطبيعية، ومباشرةً بعد تخليق الدنا (DNA)، تصطف الصبغيات على المغزل تحضيراً لانقسام تفتلي طبيعي. تنشّق الصبغيات الأمومية (23) والصبغيات الأبوية (23) طولياً عند القسيم المركزي centromere وتحرك شقوق الصبغيات الشقيقة sister chromatids إلى القطبين المقابلين، وتوفّر بذلك لكل خلية من خلايا الزيجوت العدد الضعفاني الطبيعي للصبغيات والحمض الريبي النووي المنزوع الأوكسجين، الدنا (DNA) (الشكلان 6.2 د وهـ). عندما تتحرك شقوق الصبغيات الشقيقة إلى القطب المقابل، يظهر أهدود عميق على سطح الخلية ويقسم الهيولى تدريجياً إلى جزئين (الشكلان 6.2 و 7.2 ب).

تكون النتائج النهائية للإخصاب على النحو التالي:

- استعادة العدد الضعفاني للصبغيات Restoration of the diploid number of chromosomes. نصفها من الأب ونصفها من الأم. لذلك يحتوي الزيجوت خليطاً جديداً من الصبغيات يختلف عن كلا الأبوين.
- تحديد الجنس للفرد الجديد Determination of the sex. فالنطفة التي تحمل (X) تنتج

جنيناً أنثى (XX) بينما تنتج النطفة التي تحمل (Y) جنيناً ذكراً (XY) لذلك فإن الجنس الصبغي للجنين يتحدد عند الإخصاب.

• بداية التشطر Initiation of cleavage بدون إخصاب، تنكس الخلية البيضية بعد الإباضة بحوالي (24) ساعة.



الشكل 7.2: A. منظر مرحلي متباين لطور المرحلة ما قبل النووية لخلية بيضية بشرية مخصبة ما قبل نووية مذكرة ومؤنثة. B. مرحلة الخليتين للزيجوت (لاقحة) البشري

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

وسائل منع الحمل Contraceptive Methods

تشمل تقنيات الحائل المانعة للحمل Barriers techniques، العازل الذكري والذي يصنع من اللاتكس الذي غالباً ما يحتوي مواد كيميائية قاتلة للنطاف، ويوضع على القضيب. والعازل الأنثوي الذي يُطَبَّن المهبل، ويصنع من البولي يورثان. وتشمل الحوائل الأخرى التي توضع في المهبل الحجاب diaphragm وقبعة عنق الرحم cervical cap والإسفنج المانع للحمل.

الحبوب المانعة للحمل هي خليط من الإستروجين ومضاهي (مماثل) البروجيستيرون، أي البروجستين، والتي، مع بعضها، تُثَبِّط الإباضة ولكنها تسمح بالحيض. ويعمل كلا الهرمونين على مستوى الهرمون المنبه للجريب FSH والهرمون الملوتن LH، مانعين إفرازهما من الغدة النخامية. تؤخذ الحبوب لمدة (21) يوماً ثم تُوقف للسماح بالحيض، وبعد ذلك تكرر العملية. ديو - بروفير Depo-Porvera هو مركب من البروجستين ويمكن غرسه تحت الجلد

أو حقنه في العضل ليمنع الإباضة لمدة أقصاها خمس سنوات أو (23) شهراً بالترتيب. لقد صُنعت **حبوب للذكر** واختبرت في تجارب سريرية وهي تحتوي على اندروجين تخليقي (صناعي) synthetic يمنع إفراز الهرمون المنبّه للجريب والهرمون الملوتن مما يؤدي إما لإيقاف إنتاج النطاف (70-90% من الرجال)، أو لتخفيض عددها إلى مستوى العقم. **الجهاز داخل الرحم (IUD)** هو جهاز يوضع في جوف الرحم. وطريقة تسببه لمنع الحمل غير واضحة، لكن قد يكون له أثر مباشر على النطفة أو الخلية البويضية أو قد يثبّط أطوار ما قبل الانغراس.

يسبب العقار (**RU-48، ميفيرستون mifepristone**) الإجهاض إذا تمّ تناوله خلال (8) أسابيع من آخر دورة ويؤدي إلى بداية الحيض، ربما لأنه عامل مضاد للبروجيستيرون. يعدّ استئصال الأسهر **vasectomy** وربط البوق من الأساليب الفعالة في منع الحمل. لاسيما أنّها غير قابلة للعكس، لكنها ليست ممكنة في كل الحالات.

العقم Infertility

العقم هو مشكلة عند 15-30% من الأزواج. قد يكون عقم الرجل ناتجاً عن قلة النطاف أو عن ضعف حركتها. حجم القذفة الطبيعي هو 3-4 (مل). ويحتوي كل مل تقريباً حوالي (100) مليون نطفة. يعدّ الرجل الذي عنده (20) مليون نطفة في كل (مل) أو (50) مليون نطفة في الحجم الكلي للقذفة خصيباً. قد يحدث العقم عند النساء لعدة أسباب تشمل: انسداد البوقين (غالباً ما يسببه مرض الحوض الالتهابي) ومخاط عنق الرحم العدائي hostile والمناعة ضد الحيوانات المنوية وغياب الإباضة وأسباباً أخرى.

يعدّ الإخصاب في الزجاج (IVF) لبيوض الإنسان ونقل الجنين من الممارسات التي تجري في المختبر في جميع أنحاء العالم. يُحفز نموّ الجريب في المبيض عن طريق إعطاء موجهات الغدد التناسلية. تُقطف الخلايا البويضية من الأجنة المبيض عن طريق تنظير جوف البطن بوساطة رَشَافَة aspirator، قبل الإباضة مباشرة، عندما تكون الخلية البويضية في المرحلة الأخيرة من الانقسام الانتصافي الأول. توضع البويضة في مُستَبَت بسيط، وتضاف إليه النطاف مباشرة. تُراقب البويضات المخصّبة حتى مرحلة الثمانية خلايا ثم توضع في الرحم لتنمو

حتى اكتمال الحمل. والحمد لله تكون المضغ في المرحلة قبل الانغراس مقاومة للأضرار الماسخة، لذلك فإن اختطار risk إنتاج أجيال مشوهة منخفض.

وأما مساويء الإخصاب في الزجاج فهي انخفاض معدل النجاح إذ إن حوالي 20% فقط من البويض المخصبة تنغرس وتنمو حتى اكتمال الحمل. لذا ومن أجل زيادة احتمالات نجاح الحمل، تُجمّع أربع أو خمس بويض وتُخصب وتوضع في الرحم. لكن قد تؤدي هذه العملية إلى الحمل المتعدد.

من التقنيات الأخرى نقل العُرس داخل قناة فالوب (GIFT) حيث تُدخل النطفة والخلية البيضة داخل قمع البوق، حيث يحدث الإخصاب. ومن ثم يتواصل النمو بالطريقة الطبيعية. وهناك أيضاً نقل الزيجوت داخل قناة فالوب (ZIFT) حيث تُنقل الخلية البيضية المخصبة إلى قمع البوق. وتحتاج التقنيتان السابقتان إلى أبواق سليمة وسالكة.

في حالة عقم الرجل الشديد حيث تحتوي القذفة كمية قليلة من النطاف الحية (قلة النطاف) oligozoospermia أو عندما لا تحتوي أي نطاف حية (اللائطفية) azoospermia يمكن التغلب على ذلك بحقن النطفة داخل الهيولي (ICSI) intracytoplasmic sperm injection. تُحلب نطفة وحيدة من أي منطقة من قناة الذكر التناسلية في هذه التقنية، ثم تحقن في هيولى البيضة لتحدث الإخصاب. وتغني هذه التقنية الأزواج عن استخدام نطفة متبرع لإجراء الإخصاب في الزجاج (IVF) ولكن هناك خطورة في ظهور أجنة Deletion في الصبغي (Y)، إلا أنه لا توجد شذوذات صبغية أخرى.

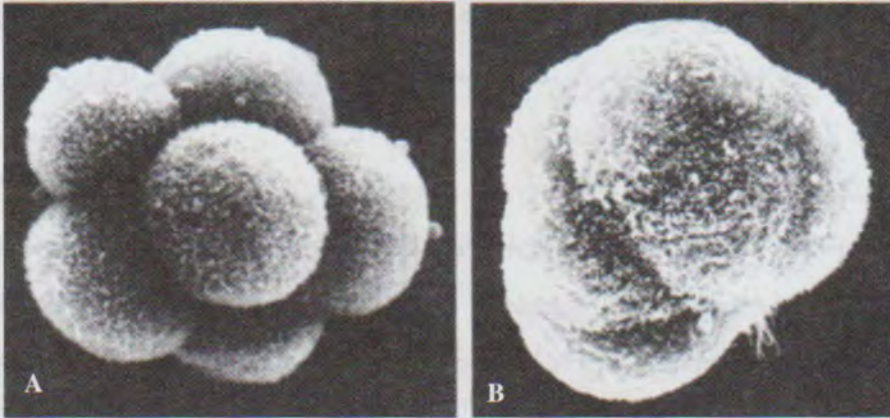
التشطر Cleavage

عندما تصل الزيجوت إلى مرحلة الخليتين، فإنها تدخل في سلسلة من الانقسامات التفتلية ليزداد عدد الخلايا. وتسمى هذه الخلايا التي تصغر مع كل انقسام انشطاري بالقسيمات الأرومية blastomeres (الشكل 8.2). وتنظم الخلايا حتى مرحلة الخلايا الثمانية على شكل لُزَنه clump مُترهلة (الشكل A9.2). إلا أنه بعد التشطر الثالث تزيد القسيمات الأرومية من ارتباطها ببعضها، لتصنع كرة مكتنزة من الخلايا التي تُوصَل مع بعضها بمواصل وثيقة tight junctions (الشكل B9.2). تفصل هذه العملية المدعوة، التكنُّز



الشكل 8.2: نمو الزيجوت من مرحلة الخليتين إلى مرحلة التوتية المتأخرة. يجري الوصول إلى مرحلة الخليتين بعد حوالي 30 ساعة بعد الإباضة، الوصول إلى مرحلة الخلايا الأربعة بعد حوالي 40 ساعة، وإلى مرحلة الـ 16-12 خلية بعد حوالي 3 أيام وإلى مرحلة التوتية المتأخرة بعد حوالي 4 أيام. وتُحاط القسيمات الأرومية في هذه الأثناء بالمنطقة الشفافة والتي تختفي بنهاية اليوم الرابع.

compaction، ما بين الخلايا الداخلية والتي تتصل مع بعضها بواسطة مواصل فجوية، وبين الخلايا الخارجية. بعد حوالي (3) أيام من الإخصاب، تنقسم خلايا الجنين المُكْتَنَز لتكوّن مرحلة الخلايا الستة عشرة خلية أو التوتية morula. تُكوّن الخلايا الداخلية للتوتية الكتلة الخلوية الداخلية inner cell mass، بينما تُكوّن الخلايا المحيطة الكتلة الخلوية الخارجية outer cell mass. تُكوّن الكتلة الخلوية الداخلية نُسُجَ المضغة الأصلية (بالخاصة) embryo proper، بينما تُكوّن الكتلة الخلوية الخارجية الأرومة الغذائية trophoblast والتي تشارك فيما بعد في تكوين المشيمة.



الشكل 9.2: صورة إلكترونية مجهرية تفريسية ماسحة لمضغة فأر في مرحلة الثماني - خلايا A. غير مضغوطة، B. مضغوطة. في الوضع غير المضغوط، تكون حدود كل قسيمة أرومية واضحة، بينما تتصل الخلايا بعد الضغط وتصبح حدود الخلية غير واضحة.

تشكّل الكيسة الأريمية Blastocyst Formation

عندما تدخل التويطة إلى جوف الرحم، يبدأ سائل في اختراق المنطقة الشفافة ليمر في الأحياز spaces بين خلايا الكتلة الخلوية الداخلية. وتتجمع تدريجياً الأحياز بين الخلايا لتندمج في النهاية وتصبح تجويفاً واحداً يُسمى بجوف الأريمية blastocele (الشكلان 10.2 آ وب). وتغزو المضغة في هذا الوقت كيسة أريمية. تُسمى خلايا الكتلة الخلوية الداخلية الآن بالأرومة المضغية embryoblast وتتوضع على قطب واحد، بينما تتسطح خلايا الكتلة الخلوية الخارجية، الأرومة الغذائية trophoblast، وتصبح الجدار الظهاري epithelial wall للكيسة الأريمية. (الشكل 10.2 آ وب). وتختفي المنطقة الشفافة لتسمح ببداية الانغراس.

تبدأ خلايا الأرومة الغذائية المغطاة للأرومة المضغية في الإنسان، باختراق الخلايا الظهارية لغشاء الرحم المخاطي في حوالي اليوم السادس (الشكل 10.2 ج). ويكتنف التصاق وغزو الأرومة الغذائية المُكمّلات integrins التي يُعبّر عنها بواسطة الأرومة الغذائية، كما يكتنف جزيئات المطرس خارج الخلايا extracellular matrix، واللامينين laminin والفيرونكتين fibronectin. تشجع مستقبلات المُكمّلات الخاصة باللامينين الالتصاق، بينما تشجع مستقبلات الفيرونكتين المحررة. تتأثر هذه الجزيئات بواسطة طرق توصيل الإشارة، لتنظيم تمايز الأرومة الغذائية، لذلك فإن الانغراس هو نتاج فعل مشترك بين الأرومة الغذائية وبطانة الرحم. وتكون الزيجوت البشرية في نهاية الأسبوع الأول للنماء، قد مرّت عبر مراحل التويطة والكيسة الأريمية وبدأت تنغرس في الغشاء المخاطي للرحم.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

الزيجوتات الشاذة Abnormal Zygotes

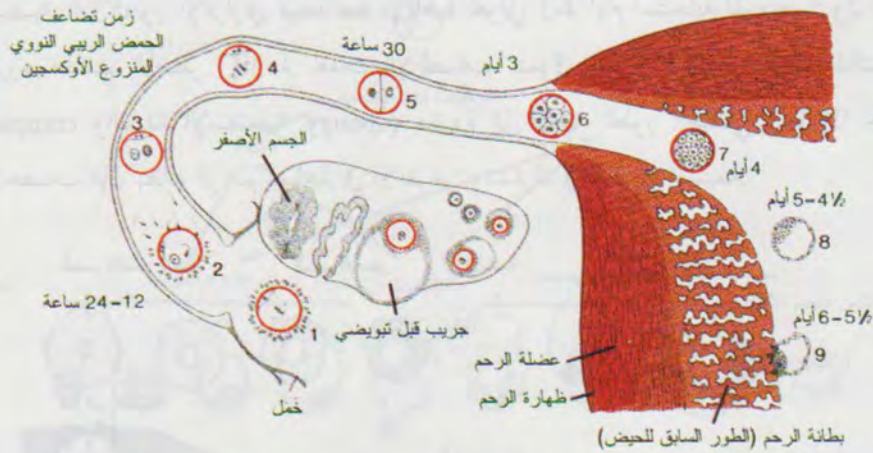
لا يُعرف العدد الحقيقي للزيجوتات الشاذة، لأنها تُفقد عادة خلال أسبوعين إلى ثلاثة أسابيع من الإخصاب، قبل أن تدرك المرأة أنها حامل ولذا لا تُكشف. وتشير التقديرات إلى أن 50% من الحمل تنتهي بإجهاض تلقائي وأن نصف هذه الاجهاضات تنجم عن شذوذات صبغية. وهذه الاجهاضات هي وسيلة طبيعية لنخل screening المُضغ من العيوب، ولتقليل نسبة وقوع الشذوذات الولادية. وبدون هذه الظاهرة فإن 12% بدلاً عن 2-3% من الأطفال كانوا سيولدون بعيوب ولادية.



الشكل 10.2: أ. مقطع من كيسة أدمية بشرية ذات 107 خلية تُظهر كتلة خلوية داخلية وخلايا الأرومة الغازية. **ب.** تخطيط لكيسة أدمية منتزعة من تجويف الرحم بعد حوالي 4.5 يوماً الكتلة الخلوية الداخلية أو الأرومة المضغية باللون الأزرق. الأرومة الغازية باللون الأخضر. **ج.** تخطيط لكيسة أدمية في اليوم التاسع للنماء يُظهر خلايا الأرومة الغازية على القطب المضغي للكيسة الأدمية وهي تخترق غشاء الرحم المخاطي. الكيسة الأدمية البشرية تبدأ في اختراق غشاء الرحم المخاطي في اليوم التاسع للنماء.

يُجرى التقصّي الجزيئي للأجنة لكشف العيوب الجينية باستخدام الإخصاب في الزجاج وتفاعل البوليمراز السلسلي polymerase chain reaction (PCR) إذ يمكن إزالة قسيم أرومي مفرد من مضغة في مراحلها الأولية ويضخّم دناها (DNA) للتحليل. ولما كان مشروع المِجين البشري Human Genome Project يتيح معلومات أكثر عن تنامي

sequencing الجينات لاسيما أن جينات خاصة ترتبط بمتلازمات مختلفة، فإن هذه العمليات ستصبح أكثر ألفة واستخداماً.

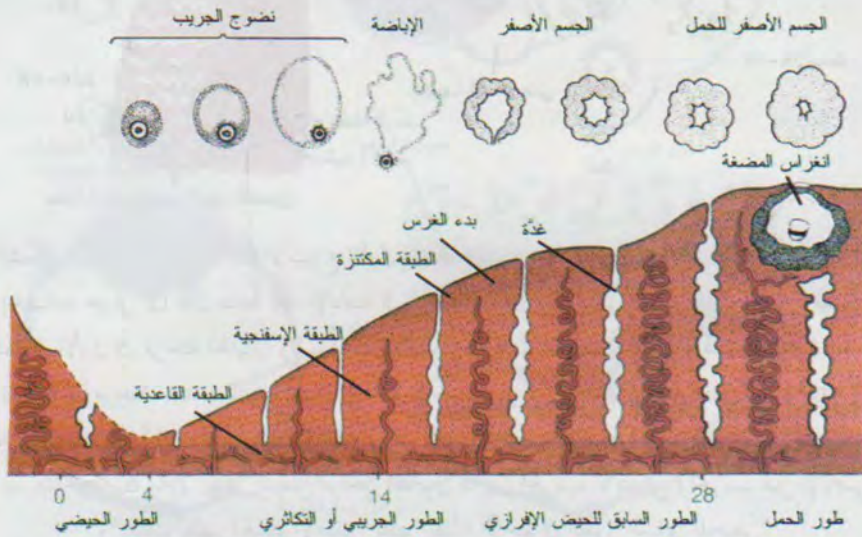


الشكل 11.2: الأحداث أثناء الأسبوع الأول للنماء البشري. 1 خلية بيضية بعد الإباضة مباشرة. 2 إخصاب حوالي 12-24 ساعة بعد الإباضة. 3. مرحلة طليعة النواة ذكرية وأنثوية. 4. مغزل الانقسام الانتصافي الأول. 5. مرحلة الخليتين (تقريباً بعمر 30 ساعة). 6. توتية تحتوي 12-16 قسيمية أديمية (بعمر 3 أيام تقريباً). 7. مرحلة متقدمة للتوتية تصل إلى لمعة الرحم (بعمر 4 أيام تقريباً). 8. مرحلة كيسية أديمية مبكرة (تقريباً بعمر 4.5 أيام). تكون المنطقة الشفافة قد اختفت. 9. مرحلة مبكرة من الانغراس (كيسية أديمية عمرها حوالي 6 أيام). يُظهر المبيض مراحل التحول ما بين الجريب الابتدائي والجريب قبل الإباضي وكذلك يُظهر الجسم الأصفر. تظهر بطانة الرحم في الطور السابق للحيض.

الرحم في زمن الانغراس Uterus at Time of Implantation

يتألف جدار الرحم من ثلاث طبقات هي: (أ) بطانة الرحم endometrium أو المخاطية التي تبطن جدار الرحم من الداخل، و(ب) عضل الرحم myometrium، وهو طبقة سميكة من العضلات الملس، و(ج) ظهارة الرحم perimetrium، وهي غطاء صفاقي يغطي الجدار الخارجي (الشكل 11.2). منذ البلوغ (11-13 سنة) وحتى الإياس menopause (45-50 سنة)، تعترى بطانة الرحم تغيرات في دورة تبلغ (28) يوماً على وجه التقريب وتأثير هرمونات المبيض. وفي أثناء الدورة الشهرية، تمر بطانة الرحم بثلاث مراحل هي: الطور الجريبي follicular أو التكاثري proliferative، والطور الإفرازي secretory أو

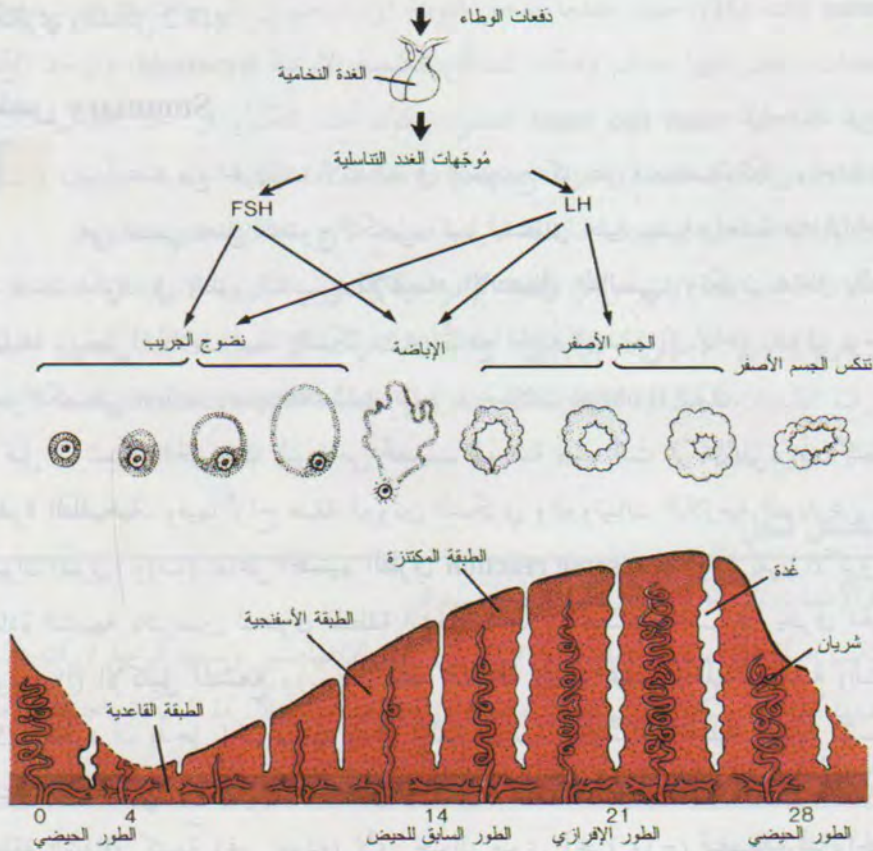
المؤهب للحمل **progestational**، والطور الحيضي (الشكلان 11.2 - 13.2). يبدأ الطور التكاثري في نهاية الطور الحيضي، وهو تحت تأثير الإستروجين، وهو يُماثل نمو الجريبات المبيضية. أما الطور الإفرازي فيبدأ بعد الإباضة بخوالي 3-4 أيام استجابةً للبروجسترون الذي يفرزه الجسم الأصفر. إذا لم يحدث الإخصاب تتمزق بطانة الرحم (الطبقة المكتنزة compact والطبقة الإسفنجية spongy) مشيرةً إلى بداية الطور الحيضي. أما إذا حدث الإخصاب فإن بطانة الرحم تساعد في الانغراس وتشارك في تكوين المشيمة.



الشكل 12.2: التغيرات في غشاء الرحم المخاطي التي تتزامن مع تلك التي تحدث في المبيض. أدى انغراس الكيسة الأدمية إلى تكوين جسم أصفر حملي كبير. يزداد النشاط الإفرازي لبطانة الرحم تدريجياً نتيجة للكميات الكبيرة من البروجسترون التي يفرزها الجسم الأصفر للحمل.

عند حدوث الانغراس، يكون الغشاء المخاطي للرحم في الطور الإفرازي (الشكلان 11.2 و 12.2) وتصبح غدد الرحم وشرائنه مُلتفّة في هذه الأثناء ويصبح النسيج رَياناً succulent ويمكن تمييز ثلاث طبقات في بطانة الرحم: طبقة سطحية مُكتنزة وطبقة وسطى إسفنجية وطبقة قاعدية رفيعة (الشكل 12.2). عادةً ما تنغرس الكيسة الأدمية في الإنسان في بطانة الرحم على امتداد الجدار الأمامي أو الخلفي لجسم الرحم حيث تنغرس بين فتحات الغدد

(الشكل 12.2).



الشكل 13.2: التغيرات في غشاء الرحم المخاطي (بطانة الرحم) والتغيرات المماثلة في المبيض أثناء دورة حيضية منتظمة من غير إخصاب.

إذا لم تُخصَّب الخلية البيضية، تمتلئ الوُرَيْدات venules والأحياز الجيبانية sinusoidal spaces تدريجياً بخلايا الدم ويلاحظ إنسداد الدم diapedesis بكثرة إلى داخل الأنسجة. عندما يبدأ الطور الحيضي، يتسرب الدم من الشرايين السطحية وتنسلخ قطع صغيرة من السدى والغدد. ويتم في أثناء الأيام الثلاثة أو الأربعة التالية طرد الطبقتين المكنزة والإسفنجية من الرحم، بحيث لا تبقى إلا الطبقة القاعدية basal layer من بطانة الرحم (الشكل 13.2). هذه الطبقة التي تُغذى بشرايينها الخاصة بها والمدعوة بالشرايين القاعدية

basal arteries تعمل كطبقة تجديدية regenerative لإعادة بناء الغدد والشرابين في الطور التكاثري (الشكل 13.2).

ملخص Summary

يبدأ عدد من الجريات الابتدائية في النمو مع كل دورة مبيضية، لكن واحدة فقط هي التي تصل للنضوج الكامل، كما تنطلق خلية بيضية واحدة عند الإباضة عندما تكون في الطور الثاني للانقسام الانتصافي الثاني، وتكون محاطة بالمنطقة الشفافة وبعض الخلايا المحببة (الشكل 4.2) تُدفع الخلية البيضية إلى داخل البوق بواسطة الفعل الكسحي sweeping action الذي تقوم به خَمَلَات fimbriae البوق.

قبل أن تتمكن الحيوانات المنوية من تخصيب البويضة يجب أنت تمرّ بما يلي: (أ) اكتساب القدرة التلقيحية، وفيها تُزاح طبقة البروتين السكري والبروتينات البلازمية المنوية عن رأس الحيوان المنوي، و(ب) تفاعل الجسم الطرفي acrosome reaction، وفيه يُفرز الأكروسين والمادة الشبيهة بالترسين لتحترق المنطقة الشفافة. عند الإخصاب، يجب أن يخترق الحيوان المنوي: (أ) الإكليل المتشعب و(ب) المنطقة الشفافة و(ج) غشاء الخلية البيضية (الشكل 5.2). بمجرد أن يدخل الحيوان المنوي في الخلية البيضية، (أ) تُكمل الخلية البيضية انقسامها الانتصافي الثاني وتشكّل سليفة النواة الأنثوية female pronucleus، و(ب) تصبح المنطقة الشفافة كتيمةً (غير نفوذه) لأي حيوان منوي آخر، و(ج) ينفصل رأس الحيوان المنوي عن الذيل وينتفخ ويكوّن طليعة النواة المذكر male pronucleus (الشكلان 6.2 و7.2). بعدما تُنسَخ كل من طليعتي النواتين الدنا (DNA) الخاص بهما تتمازج الصبغيات الأبوية والأمومية وتنشق طويلاً وتدخل في الانقسام التفتلي لتعطي مرحلة الخليتين. أما نتائج الإخصاب فهي: (أ) إعادة العدد الضعفاني diploid للصبغيات، و(ب) تحديد الجنس الصبغي chromosomal sex، و(ج) بداية التشطّر cleavage.

التشطّر هو عبارة عن سلسلة من الانقسامات التفتلية التي تؤدي إلى ازدياد في الخلايا، التي تدعى القسيمات الأرومية blastomere، والتي تصغرُ مع كل انقسام. يحدث تَكَثُّرٌ في القسيمات الأرومية بعد ثلاثة انقسامات وتصبح كُرّةً مزدحمة بالخلايا وتتميز إلى

كتلة خلوية داخلية وكتلة خلوية خارجية. تنقسم القسيمات الأرومية المكنزة لتكوّن تويته morula ذات (16) خلية. عندما تدخل التويته إلى الرحم في اليوم الثالث أو الرابع بعد الإخصاب، يظهر فيها جوف وهكذا تتشكّل الكيسة الأريمية blastocyst. وتوجد الكتلة الخلوية الداخلية inner cell mass التي تتكوّن عند التكنّز، في أحد أقطاب الكيسة الأريمية وتنمو لتكوّن المضغة بالخاصة embryo proper. أما الكتلة الخلوية الخارجية والتي تحيط بالخلايا الداخلية وتجويف الكيسة الأريمية فتصنع الأرومة الغذائية trophoblast. تكون الرحم عند الانغراس في الطور الإفرازي، وتنغرس الكيسة الأريمية في بطانة الرحم على طول الجدار الأمامي أو الخلفي. أما إذا لم يحدث الإخصاب، فيبدأ الطور الحيضي وتُجرف الطبقتان المكنزتان والإسفنجية بينما تبقى الطبقة القاعدية لتجدّد الطبقات الأخرى في أثناء الدورة التالية.

مشاكل للحل

1. ما الأسباب الأولية للعقم في الرجال والنساء؟
2. عانت امرأة من نوبات متعددة من المرض الحوض الالتهابي ولديها الرغبة في أن يصبح لديها أطفال. ولكن كانت لديها صعوبة في أن تصبح حاملاً. ما المشكلة المحتملة، وماذا تقترح؟

قراءات مقترحة

- Allen CA, Green DPL: The mammalian acrosome reaction: gateway to sperm fusion with the oocyte? *Bioessays* 19:241, 1997.
- Archer DF, Zeleznik AJ, Rockette HE: Ovarian follicular maturation in women: 2. Reversal of estrogen inhibited ovarian folliculogenesis by human gonadotropin. *Fertil Steril* 50:555, 1988.
- Barratt CLR, Cooke ID: Sperm transport in the human female reproductive tract: a dynamic interaction. *Int J Androl* 14:394, 1991.
- Boldt J, et al: Carbohydrate involvement in sperm-egg fusion in mice. *Biol Reprod* 40:887, 1989.
- Burrows TD, King A, Loke YW: Expression of integrins by human trophoblast and differential adhesion to laminin or fibronectin. *Hum Reprod* 8:475, 1993.
- Carr DH: Chromosome studies on selected spontaneous abortions: polyploidy in man. *J Med Genet* 8:164, 1971.
- Chen CM, Sathananthan AH: Early penetration of human sperm through the vestments of human egg in vitro. *Arch Androl* 16:183, 1986.
- Cowchock S: Autoantibodies and fetal wastage. *Am J Reprod Immunol* 26:38, 1991.

- Edwards RG: A decade of in vitro fertilization. *Res Reprod* 22:1, 1990.
- Edwards RG, Bavister BD, Steptoe PC: Early stages of fertilization in vitro of human oocytes matured in vitro. *Nature (Lond)* 221:632, 1969.
- Egarter C: The complex nature of egg transport through the oviduct. *Am J Obstet Gynecol* 163:687, 1990.
- Enders AC, Hendrickx AG, Schlake S: Implantation in the rhesus monkey: initial penetration of the endometrium. *Am J Anat* 167:275, 1983.
- Gilbert SF: *Developmental Biology*. Sunderland, MA, Sinauer, 1991.
- Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, Winston RML: Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature* 344:768, 1990.
- Hertig AT, Rock J, Adams EC: A description of 34 human ova within the first 17 days of development. *Am J Anat* 98:435, 1956.
- Johnson MH, Everitt BJ: *Essential Reproduction*. 5th ed. London, Blackwell Science Limited, 2000.
- Liu J, et al: Analysis of 76 total fertilization failure cycles out of 2732 intracytoplasmic sperm injection cycles. *Hum Reprod* 10:2630, 1995.
- Oura C, Toshimori K: Ultrasound studies on the fertilization of mammalian gametes. *Rev Cytol* 122:105, 1990.
- Pedersen RA, We K, Balakier H: Origin of the inner cell mass in mouse embryos: cell lineage analysis by microinjection. *Dev Biol* 117:581, 1986.
- Reproduction (entire issue). *J NIH Res* 9:1997.
- Scott RT, Hodgen GD: The ovarian follicle: life cycle of a pelvic clock. *Clin Obstet Gynecol* 33:551, 1990.
- Wasserman PM: Fertilization in mammals. *Sci Am* 259:78, 1988.
- Wolf DP, Quigley MM (eds): *Human in Vitro Fertilization and Transfer*. New York, Plenum, 1984.
- Yen SC, Jaffe RB (eds): *Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1986.

الفصل الثالث

الأسبوع الثاني للنماء: القرص الإنباشي الثنائي الصفيفة

Second Week of Development: Bilaminar

Germ Disc

يُخصي هذا الفصل أهم أحداث الأسبوع الثاني للنماء يوماً بيوم. علماً بأن المٌضع التي لها زمن الإخصاب نفسه، ليس ضرورياً أن تنمو بالمعدل نفسه. وفي الحقيقة ثمة فوارق هامة في معدلات النمو، حتى في هذه المراحل المبكرة.

اليوم الثامن Day 8

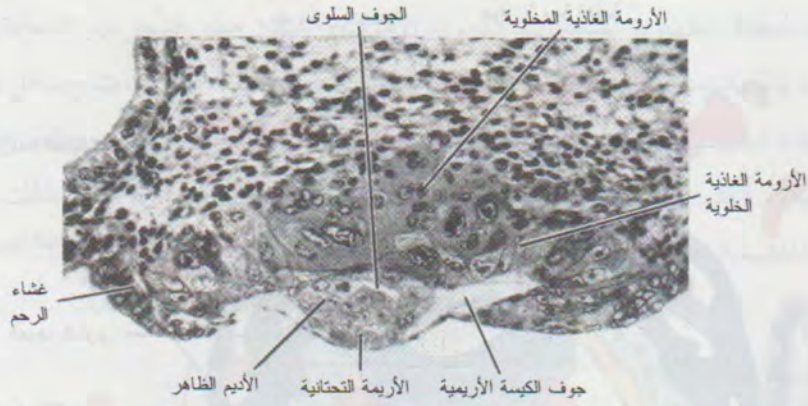
تكون الكيسة الأريمية في اليوم الثامن للنماء، قد انغrust جُزئياً في سدَى بطانة الرحم. ففي المنطقة فوق الأرومة المضغية embryoblast، تتميز الأرومة الغذائية إلى طبقتين هما: (آ) طبقة داخلية من خلايا أحادية النواة تسمى الأرومة الغذائية الخلوية cytotrophoblast، و(ب) منطقة خارجية من الخلايا المتعددة النواة التي ليست بينها حدود خلوية واضحة وتسمى الأرومة الغذائية الخلوية syncytiotrophoblast (الشكلان 1.3 و 2.3). توجد الأشكال التفتلية في الأرومة الغذائية الخلوية، بينما لا توجد في الأرومة

الغاذية المخلوية. لذلك فإن خلايا الأرومة الغاذية الخلوية تنقسم وتهاجر إلى الأرومة الغاذية المخلوية، حيث تلتصق ببعضها وتفقد أغشيتها الخلوية الفردية.



الشكل 1.3: كيسة أريمية عمرها 7.5 يوماً منغرسة جزئياً في سدّ بطانة الرحم. تتكون الأرومة الغاذية من طبقة داخلية ذات خلايا أحادية النواة هي الأرومة الغاذية الخلوية وطبقة خارجية حدود الخلايا فيها غير واضحة، وهي الأرومة الغاذية المخلوية. تتكون الأرومة المضغية من الأريمة الظاهرة والأريمة التحتانية. يظهر الجوف السلوي كَفَلَحٍ صغير.

تتميّز خلايا الكتلة الخلوية الداخلية أو الأرومة المضغية أيضاً إلى طبقتين هما: (أ) طبقة من الخلايا المكعبة الصغيرة، مجاورة لجوف الكيسة الأريمية وتُعرف **بطبقة الأرومة التحتانية hypoblast layer**، و(ب) طبقة من الخلايا العمودية العالية، مجاورة للجوف السلوي **amniotic cavity** وتعرف **بطبقة الأرومة الظاهرة epiblast layer** (الشكلان 1.3 و 2.3). تُكوّن الطبقتان معاً قرصاً مسطحاً. ويظهر في الوقت نفسه تجويف صغير داخل الأرومة الظاهرة. يتسع هذا التجويف ليصبح **الجوف السلوي**. أما خلايا الأرومة الظاهرة المجاورة للأرومة الغاذية الخلوية فتسمى **بالأرومات السلوية amnioblasts**، والتي تبطن الجوف السلوي مع باقي الأرومة الظاهرة (الشكلان 1.3 و 3.3). تصبح سدّ بطانة الرحم المجاورة لموضع الإنغراس متوذمة وموعاة بشدة **highly vascular**. تفرز الخلايا الضخمة المتممجة كمية وافرة من الغليكوجين والمخاط.

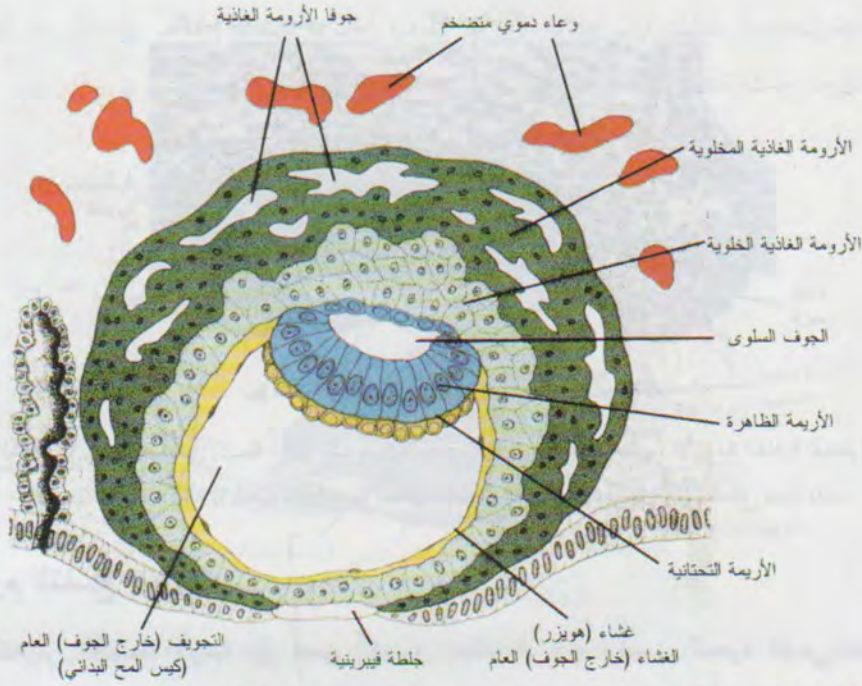


الشكل 2.3: مقطع من كيسة أريمية بشرية 5-7 يوم (100x). لاحظ مظهر الأرومة الغازية المخلوية المتعددة الأنوية والخلايا الكبيرة للأرومة الغازية الخلوية والجوف السلوى على شكل فلة slit.

اليوم التاسع Day 9

تنغرس الكيسة الأريمية إلى عمق أكبر في بطانة الرحم، وتنسد الفجوة التي يحدثها الإختراق في سطح الظهارة بخثرة من الفيبرين (الشكل 3.3). وتُبدى الأرومة الغازية تقدماً ملحوظاً في النمو، لاسيما في القطب المضغي، حيث تظهر فجوات في المخلي syncytium. وعندما تتحد هذه الفجوات فإنها تصنع جوبات واسعة. ولذا يعرف هذا الطور من نمو الأرومة الغازية بالطور الجوبي lacunar stage (الشكل 3.3).

وفي هذه الأثناء وعند القطب اللامضغي abembryonic pole، تقوم بعض الخلايا المسطحة، التي قد تنشأ من الأرومة التحتانية hypoblast، بصنع غشاء رقيق، يعرف بالغشاء خارج الجوف العام (هويزر) exocoelomic (Heuser's) membrane، والذي يبطن السطح الداخلي للأرومة الغازية الخلوية (الشكل 3.3). يُشكّل هذا الغشاء بالاشتراك مع الأرومة التحتانية، بطانة الجوف خارج الجوف العام، أو كيس المح البدائي primitive yolk sac.



الشكل 3.3: كيسة أريمية بشرية عمرها 9 أيام. تظهر الأرومة الغذائية المخلوية عدداً كبيراً من الجويات. تُكوّن الخلايا المسطحة الغشاء (خارج الجوف) العام. يتكوّن القرص الثنائي الصفيحة من طبقة من الخلايا العمودية، خلايا الأريمة الظاهرة وطبقة من الخلايا المكعبة، خلايا الأريمة التحتانية. تُغلق الفجوة الموجودة على السطح بجلطة من الفيبرين.

الأيام (11)، (12) Days 11 and 12

تكون الكيسة الأريمية قد اكتمل انغراسها في سدّى بطانة الرحم ببلوغ اليوم الحادي عشر والثاني عشر، وتكون ظاهرة السطح قد غطّت الفجوة الموجودة في جدار الرحم على نحو شبه تام (الشكلان 4.3 و 5.3). وتُحدث الكيسة الأريمية في هذا الحين بروزاً خفيفاً في جوف الرحم. تتميز الأرومة الغذائية بوجود فراغات جوية في المخلى والتي تصنع شبكة متصلة ببعضها. وتكون هذه الشبكة واضحة ولاسيما على القطب المضغي، بينما تتكون الأرومة الغذائية عموماً من خلايا الأرومة الغذائية الخلوية في القطب اللامضغي (الشكلان 4.3 و 5.3). تنفذ خلايا الأرومة الغذائية المخلوية في الوقت نفسه إلى مسافة أعمق في السدّى، وتأكُل

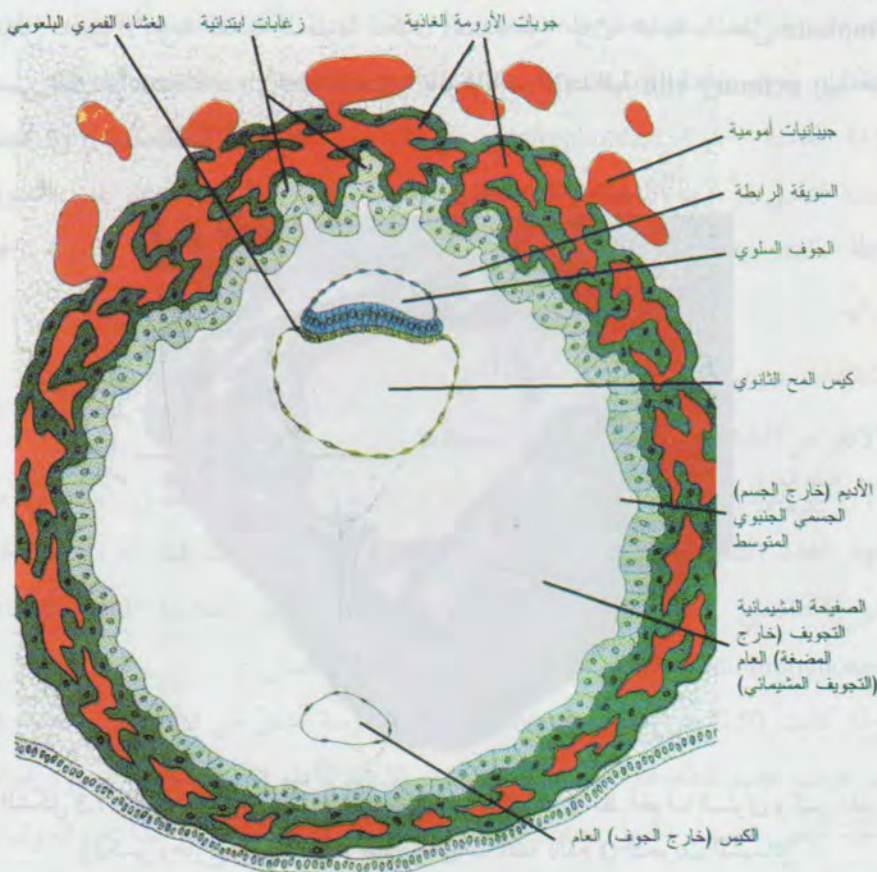
والغشاء خارج الجوف العام، من الداخل (الشكلان 4.3 و 5.3). وسرعان ما تظهر تجاويف في الأديم المتوسط (خارج المضغة)، وعندما تتصل ببعضها فإنها تكون تجويفاً جديداً يُعرف بالجوف العام (خارج المضغة) extraembryonic coelom، أو الجوف المشيمي chorionic cavity (الشكل 4.3). يحيط هذا الفراغ بكيس المح الابتدائي والجوف السلوي باستثناء المنطقة التي يتحد فيها القرص الإنتاشي germ disc مع الأرومة الغذائية عبر السويقة الموصلة connecting stalk (الشكل 6.3). يُسمى الأديم المتوسط (خارج المضغة) الذي يبطن الأرومة الغذائية المخلوية والسلي بالأديم خارج المضغة الجسمي الجنوبي المتوسط extraembryonic somatopleuric mesoderm (الشكل 4.3).



الشكل 5.3: كيسة أريمية بشرية مكتملة الانغراس بعمر 12 يوماً (تكبير $\times 100$) لاحظ خلايا الأم الدموية في الجوبات، يبطن الغشاء (خارج الجوف) العام كيس المح الابتدائي، والأريمة التحتانية والأريم الظاهرة.

يكون نمو القرص الثنائي الصفیحة بطيئاً نسبياً وبالمقارنة مع نمو الأرومة الغذائية، وعليه فإن القرص يبقى صغيراً جداً (0.1 - 0.2 ملمتر). وفي هذه الأثناء تصبح خلايا بطانة الرحم

متعددة السطوح polyhedral ومُحمَّلةً بالجليكوجين وبالشحوم، كذلك تُملأ الأحياز بين الخلايا بالسوائل المتسربة extravasate، ويصبح النسيج متوذماً. تعرف هذه التغيرات بالتفاعل الساقطي decidua reaction، والتي تنحصر في البداية في المساحة التي تحيط بموضع الانغراس مباشرة، ولكن سرعان ما تَعْمُ بطانة الرحم.



الشكل 6.3: كيسة أرمية بشرية بعمر 13 يوماً. توجد جوبات الأرومة الغذائية في القطب المضغي والقطب اللامضغي، وبدأت الدورة الرحمية المشيمية. لاحظ الزغابات الابتدائية والجوف (خارج المضغة) العام أو التجويف المشيمائي. يُظَنُّ كَيْسُ المَحِ الثَّانَوِي تماماً بالأديم الباطن

اليوم الثالث عشر Day 13

تلتئم الفجوة الموجودة على سطح بطانة الرحم في اليوم الثالث عشر تماماً. إلا أنه قد

يظهر أحياناً نزف في موقع الانغراس نتيجةً لزيادة انسياب الدم إلى الفراغات الجوفية، ولأن هذا النزف يحدث حوالي اليوم الثامن والعشرين للدورة، فقد يلتبس خطأً بالحيض الطبيعي مما يؤدي إلى عدم الدقة في تحديد اليوم المتوقع للولادة. تتميز الأرومة الغذائية بتركيبات زُغابية. تتكاثر خلايا الأرومة الغذائية الخلوية موضعياً وتتغلغل داخل الأرومة الغذائية الخلوية لتكون أعمدة من الخلايا محاطة بالمخلى symplasm. وتُسمى تلك الأعمدة ذات الأغشية الخلوية بالزغابات الابتدائية **primary villi** (الشكلان 6.3 و 7.3) (راجع الفصل الرابع).



الشكل 7.3: مقطع عبر موقع الانغراس لمضغة عمرها 13 يوماً. لاحظ الجوف السلوي وكيس المح والكيس (خارج الجوف) العام أغلب الجويات ممتلئة بالدم في التجويف المشيمي

تُنتج الأرومة التحتانية في هذا الوقت، خلايا إضافية تهاجر عبر بطانة الغشاء خارج الجوف العام (الشكل 4.3). تتكاثر هذه الخلايا، وتُكوّن تدريجياً تجويفاً جديداً داخل التجويف خارج الجوف العام. ويُعرف هذا التجويف الجديد بـ **كيس المح الثاني** **secondary yolk sac** أو **كيس المح النهائي definitive yolk sac** (الشكلان 6.3 و 7.3). وهذا الكيس المحي أصغر بكثير من التجويف خارج الجوف العام أو الكيس المحي البدائي.

وعند تكوين هذا الكيس الثانوي، يتم الضغط عليه لإزالة أجزاء كبيرة منه. تُمثل هذه الأجزاء بالكيسات خارج الجوف العام exocoelomic cysts، والتي غالباً ما توجد في الجوف العام (خارج المضغة) أو الجوف المشيمائي Chorionic cavity (الشكلان 6.3 و7.3).

يتمدد الجوف العام (خارج المضغة) في هذه الفترة ليُكون تحويلاً كبيراً، الجوف المشيمائي. يُعرف الأديم المتوسط (خارج المضغة) extraembryonic mesoderm الذي يُبطّن الأرومة الغذائية الخلوية cytotrophoblast من الداخل بالصفحة المشيمائية. أما المنطقة الوحيدة التي يمرُّ فيها الأديم المتوسط (خارج المضغة) عبر الجوف المشيمائي فهي السويقة الرابطة connecting stalk (الشكل 6.3) وتصبح السويقة بنمو الأوعية الدموية الحبل السري.

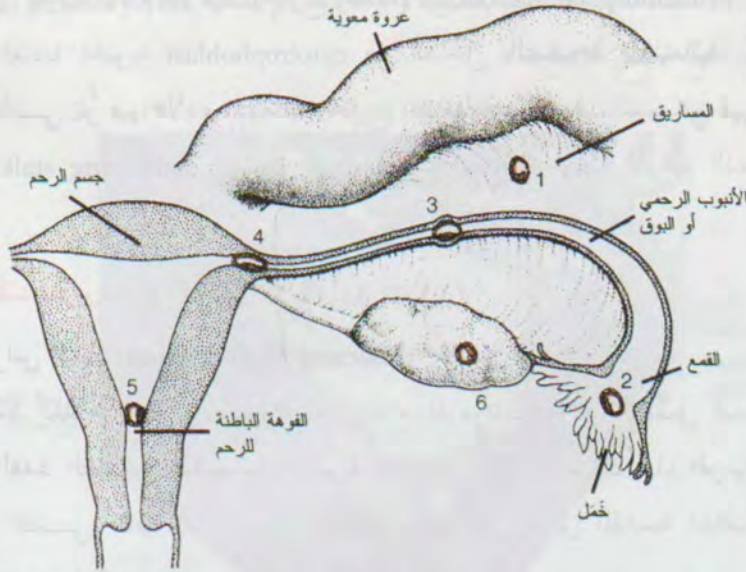
علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

الانغراس الشاذ bnormal Implantation

الأرومة الغذائية الخلوية مسؤولة عن إنتاج الهرمونات (راجع الفصل السادس) مثل موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية (hCG). تكون كميات هذا الهرمون في نهاية الأسبوع الثاني كافية مما يسمح بالكشف عنها عن طريق المقايسة المناعية الشعاعية radioimmunoassays والتي تستعمل كأساس لاختبار الحمل.

ولما كانت 50% من مجينات genome المضغة المنغرسَة تُشتق من الأب، فإن المضغة هي جسم غريب يجب لفظه عبر أنظمة الأم المناعية، إلا أن الأدلة الحديثة توحي بوجود عوامل متداخلة تحمي محصول الحمل conceptus والتي تشمل إنتاج السيتوكينات والبروتينات المثبطة للمناعة، والتعبير عن مُعقد التوافق النسيجي الأكبر major histocompatibility complex غير العادي من صنف الجزئي (IB)، (HLA-G) والذي يُحصِرُ blocks التعرف على محصول الحمل كنسج غريب. أما إذا كانت الأم مصابة بأحد الأمراض المناعية الذاتية، مثلاً الذئبة الحُمامية المجموعية systemic lupus erythromatosus، فإن الأضداد antibodies التي يُولدها المرض، قد تهاجم محصول الحمل وتؤدي إلى لفظه.

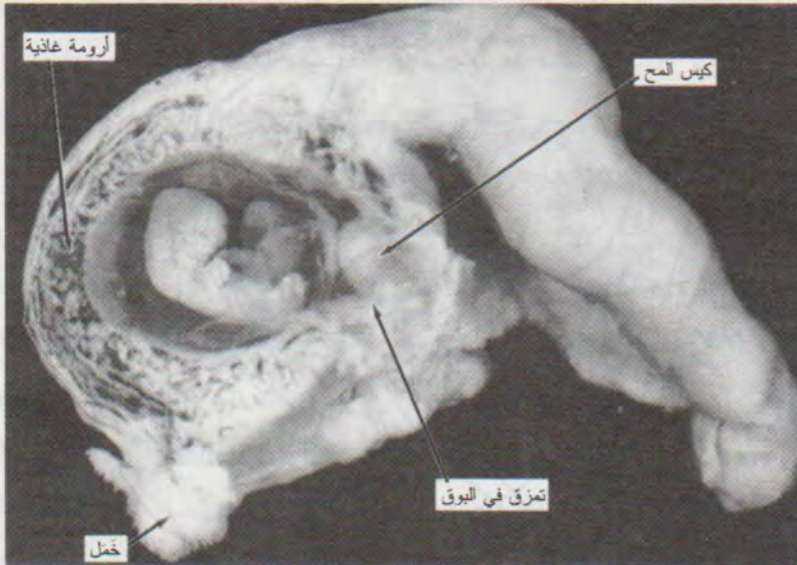
قد تشملُ مواضعُ الانغراس الشاذ حتى داخل الرحم. إذ تنغرس الكيسة الأريمية البشرية عادةً على طول الجدار الأمامي أو الخلفي لجسم الرحم. ولكن تنغرس الكيسة الأريمية أحياناً في جوار الفوهة الباطنة لعنق الرحم (الشكل 8.3) وعندما تنمو المشيمة فإنها تسد هذه الفوهة (المشيمة المنزاحة) placenta previa مسببة نزفاً خطيراً في الجزء الثاني من الحمل أو في أثناء الولادة.



الشكل 8.3: الأوضاع الشاذة لانغراس الكيسة الأريمية. 1. انغراس في تجويف البطن. غالباً ما تنغرس البويضة من الجوف الرحمي المستقيمي (جبية دوغلاس). لكنها قد تنغرس في أي مكان مغطى بالصفاق. 2. انغراس في قمع، البوق، 3. انغراس بوقي، 4. انغراس خلالي، ويكون في الجزء الضيق من البوق، 5. انغراس في منطقة الفوهة الباطنة وغالباً ما يؤدي ذلك إلى المشيمة المنزاحة، 6. انغراس في المبيض

وقد يحدث الانغراس خارج الرحم أحياناً مما يؤدي إلى الحمل خارج الرحم **extrauterine pregnancy** أو الحمل المنتبذ **ectopic pregnancy**. قد يحدث الحمل المنتبذ في أي مكان من جوف البطن أو في المبيض أو في البوق (الأنبوب الرحمي) (الشكل 8.3). ومع ذلك تحدث 95% من حالات الحمل المنتبذ في البوق (قناة فالوب) ويكون معظمها في القمع (الأمبولة) **ampulla** (الشكل 9.3). أما في جوف البطن، فغالباً ما تلتصق الكيسة

الأرعية بالصفاف المبطّن للجوف المستقيمي الرحمي rectouterine cavity أو ما يعرف بجيبة دوغلاس Douglas' pouch (الشكل 10.3). قد تلتصق الكيسة الأرية أيضاً بالغطاء الصفاقي peritoneal covering للسبيل المعوي أو بالثرب omentum. وقد تنمو الكيسة الأرية في المبيض بالذات أحياناً مما يؤدي إلى حمل مبيضي ابتدائي. وفي أغلب حالات الحمل المتنبذ، تموت المضغة في الشهر الثاني للحمل، مسببة نزفاً شديداً وألماً بطنياً عند الأم.

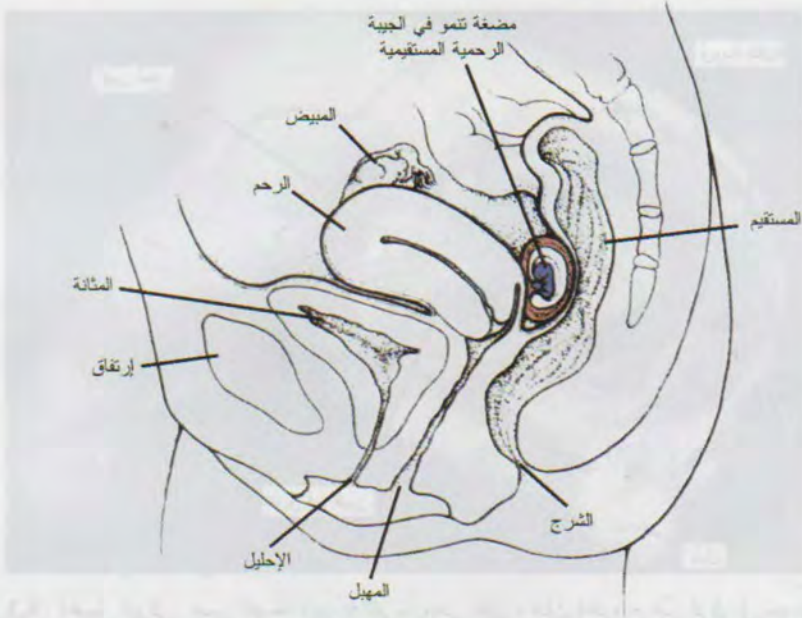


الشكل 9.3: الحمل البوقي. عمر المضغة شهران تقريباً وهي على وشك الخروج عبر تمزق في جدار البوق.

والكيسات الأرية الشاذة Abnormal blastocysts شائعة الحدوث، فعلى سبيل المثال، في سلسلة من (26) كيسة أرية منغرسة أُزيلت من أفراد ذوي خصوبة طبيعية وكان عمر الحمل يراوح ما بين 7.5-17 يوماً، كانت هناك (9) حالات شاذة (34.6%)، وبعضها كان مُكوّناً من مخلى syncytium فقط، بينما أظهر بعضها الآخر درجات متفاوتة من نقص تنسج الأرومة الغاذية trophoblastic hypoplasia. كانت الأرومة المضغية غير موجودة في حالتين، بينما أظهر القرص الإنتاشي توجّهاً غير طبيعي في حالات أخرى.

يبدو أن أغلب الكيسات الأرية الشاذة لا تُظهر أي أعراض للحمل لأنها تكون دون مستوى تكوّن الجسم الأصفر واستمراره. وربما تُجهض هذه المضغ مع الحيض التالي ولذلك

لا يُعلم بحصول الحمل. ولكن قد تنمو الأرومة الغازية وتصنع أغشية مشيمائية في بعض الحالات على الرغم من شُح، أي نسيج مضغي أو عدم وجوده. وتعرف مثل هذه الحالات بالرحى العُدارية **hydatidiform mole**. تفرز الأرحاء مستويات عالية من هرمون موجهة الغدد التناسلية المشيمائية (hCG) وقد تُنتج أوراماً حميدة أو خبيثة (الرحى الغزوية **invasive mole**، السرطانة المشيمائية **chorioncarcinoma**).



الشكل 10.3: مقطع ناصف في المثانة والرحم والمستقيم يظهر حملاً بطنياً في الجيبة الرحمية المستقيم (جيبية دوغلاس)

أظهرت التحاليل الجينية للرحى العُدارية أن طلائع النوى الذكرية والأنثوية pronuclei قد تكونان متكافئتين جينياً على الرغم من ذلك، إلا أنهما قد تختلفان وظيفياً. ولقد استُخلص ذلك من أنه على الرغم من حقيقة ضعفانية diploid خلايا الرحم، إلا أن كل مُجِينها أبوي paternal genome. معظم الأرحاء من تخصيب خلية بيضية لا نواة لها، يليها ازدواج الصبغيات الذكرية كي تحافظ على العدد الضعفاني. وتوحي هذه الحقيقة أيضاً بأن الصبغيات الأبوية تُنظَّم أغلب نمو الأرومة الغازية، إذ إن أنسجة الرحم تتمايز حتى في

حال غياب طليعة النواة الأنثوية.

وجرى التوصل إلى أمثلة أخرى عن الاختلاف الوظيفي بين الجينيات الأمومية والأبوية عبر الملاحظة بأن بعض الأمراض الجينية تعتمد على ما إذا كان الجين المصاب أو المفقود قد وُرثَ من الأب أو من الأم. ومثال ذلك، إذا جرى توريث الحَبن deletion الذي يحدث في الصبغي (15) عن طريق الأب فإنه يؤدي إلى متلازمة برادر - ويللي، إما إذا جرى توريث الحَبن نفسه عن طريق الأم فإنه يؤدي إلى متلازمة أنغلمان. وهذه الظاهرة والتي فيها تحويل (أو) تعبير مختلف للأليلات المتماثلة أو المناطق الصبغية، اعتماداً على أنه من أي الأبوين إشتقت المادة الجينية، تعرف باسم **التبصم الجيني genomic imprinting**. يشمل التبصم الصبغيات الجسدية autosomes والجنسية sex chromosomes (في كل إناث الثدييات، يكون هنالك صبغي (X) واحد مُعطّل في الخلايا الجسدية ليكون الجسم إيجابياً الكروماتين [جسم بار Barr body]) ويُعدّل بتمثيل methylation الحمض الريبي النووي المنزوع الأوكسجين (DNA). إن بعض الأمراض مثل رقص هينتينغتون Huntington's chorea والورام الليفي العصبي neurofibromatosis والاضطرابات السرطانية العائلية (أورام ويلم Wilm's وورم الأرومة الشبكية العائلي familial retinoblastoma) وحثل التأثير العضلي myotonic dystrophy (تشنج العضل التوتري) تشمل التبصم أيضاً. إن متلازمة الصبغي (X) الهش Fragile X syndrome وهي من أهم الأسباب المؤدية للتخلف العقلي الوراثي قد تكون مثلاً آخر لحالة تعتمد على التبصم (راجع الفصل الأول).

كثيراً ما يحدث فشل إيجابي reproductive failure قبل الانغراس أو بعده. حتى في بعض النساء الخصيبات وفي الظروف المثالية للحمل نجد أن 15% من الخلايا البيضية لا تُخصّب، وأن 10%-15% تبدأ في التشطّر لكنها تفشل في أن تنغرس، وأن من أصل 75% 70% التي تنغرس، يبقى فقط 58% حتى الأسبوع الثاني، وأن 16% منها تكون شاذة. لذلك، عند غياب أول حيض متوقع، تبقى survive فقط 42% من البيوض المعرضة للنطاف. ومن بين هذه النسبة المئوية، هنالك عدد يُجهض في الأسابيع التالية وعدد آخر يكون شاذاً عند الولادة.

ملخص Summary



تكون الكيسة الأريمية منغرسه جزئياً في سدّى بطانة الرحم في بداية الأسبوع الثاني. وتتميز الأرومة الغذائية إلى طبقتين هما: (أ) طبقة داخلية نشطة تكاثرياً هي الأرومة الغذائية الخلوية *cytotrophoblast*، و(ب) طبقة خارجية، أي الأرومة الغذائية المخلوية *syncytiotrophoblast* والتي تأكل أنسجة الأم (الشكل 1.3). تتشكّل في اليوم التاسع الجوبات الأمومية في الأرومة الغذائية المخلوية التي تأكل الجيبانيات الأمومية فيما بعد، ثم يدخل دم الأم إلى الشبكة الجوبية، وتبدأ بنهاية الأسبوع الثاني الدورة الرحمية المشيمية البدائية *primitive uteroplacental circulation* (الشكل 6.3). تُكوّن الأرومة الغذائية الخلوية في هذه الفترة، أعمدة من الخلايا تتغلغل في السدّى وتُحيط بها. هذه الأعمدة هي الزغابات الإبتدائية *primary villi*. وتكون الكيسة الأريمية بنهاية الأسبوع الثاني قد انغرست تماماً ويكون الغشاء المخاطي للرحم قد التأم (الشكل 6.3).

تتميز في هذا الوقت الكتلة الخلوية الداخلية *inner cell mass* أو الأرومة المضغية *embryoblast* إلى: (أ) خلايا الأديم الظاهر *epiblast*، (ب) أديم باطن *hypoblast* واللتان تكونان قرصاً ثنائي الصفيحة *bilaminar disc* (الشكل 1.3). أما خلايا الأديم الظاهر فتنتج الأرومات السلوية والتي تبطن الجوف السلوي أعلى طبقة الأديم الظاهر. تتصل خلايا الأديم الباطن *endoderm* مع الغشاء خارج الجوف العام، وتحيطان معاً بكيس المح البدائي *primitive yolk sac* (الشكل 4.3). يملأ الأديم المتوسط خارج المضغة الحيز بين الأرومة الغذائية والسلى والغشاء خارج الجوف العام من الداخل بنهاية الأسبوع الثاني. عندما تتكون الفراغات في هذا النسيج، فإن الجوف العام خارج المضغة أو الجوف المشيمائي يتكوّن (الشكل 6.3). أما الأديم المتوسط خارج المضغة الذي يبطّن الأرومة الغذائية الخلوية والسلى فهو الأديم الجسمي الجنبوي المتوسط خارج المضغة *extraembryonic somatopleuric mesoderm*، أمّا البطانة التي تحيط بالكيس الحي فهي الأديم الحشوي الجنبوي المتوسط خارج المضغة *extraembryonic splanchnopleuric mesoderm* (الشكل 6.3).

يعرف الأسبوع الثاني للحمل بأسبوع الشناتيات إذ تتميز الأرومة الغذائية إلى طبقتين

هما: الأرومة الغذائية الخلوية والأرومة الغذائية المخلوية. تكون الأرومة المضغية طبقتين، هما الأدم الظاهر والأدم الباطن. ينشق الأدم المتوسط خارج المضغة إلى طبقتين هما: الجنبية الجسدية somatopleure والجنبية الحشوية splancholeure. كما يتكون تجويفان هما: الجوف السلوي والكيس الخي. يبدأ الانغراس في نهاية الأسبوع الأول. تغزو خلايا الأرومة الغذائية الظهارة وما تحتها من سدّى بطانة الرحم بمساعدة الأنزيمات الحالّة للبروتين. قد يحدث الانغراس أيضاً خارج الرحم، كما في الجببة المستقيمة الرحمية rectouterine pouch أو في المساريق أو في قناة الرحم (البوق) أو في المبيض (الحمل المتنبّد).

مشاكل للحل

1. يُعرفُ الأسبوع الثاني للحمل بأسبوع الثنائيات، ما هي البنيات التي تتكون وتدعم هذه العبارة؟
2. أثناء الانغراس، تغزو الأرومة الغذائية نسيج الأم، ولأنها تحتوي 50% من جينات الأب تقريباً، فإنها تعدّ جسماً غريباً، لماذا لا يُلفظ محصول الحمل نتيجة لاستجابة أنظمة الأم المناعية؟
3. امرأة تعتقد بأنها حامل، تشكو من وذمة ونزف مهبلية. أوضح الفحص وجود تركيز بلازمي عالٍ لموجّهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية (hCG)، ونسيج مشيمي، لكن لا دليل على وجود مضغة. كيف تفسر هذا الوضع؟
4. امرأة شابة غاب حيضها دورتين، تعاني من ألم شديد في البطن. ما هو التشخيص البدئي المحتمل، وكيف يمكنك إثباته؟

قراءات مقترحة

- Aplin JD: Implantation, trophoblast differentiation and hemochorial placentation: mechanistic evidence in vivo and in vitro. *J Cell Sci* 99:681, 1991.
- Bianchi DW, Wilkins-Haug LE, Enders AC, Hay ED: Origin of extraembryonic mesoderm in experimental animals: relevance to chorionic mosaicism in humans. *Am J Med Genet* 46:542, 1993.
- Cattanack BM, Beechey CV: Autosomal and X-chromosome imprinting. *Dev Suppl* 63, 1990.
- Enders AC, King BF: Formation and differentiation of extraembryonic mesoderm in the Rhesus monkey. *Am J Anat* 181:327, 1988.
- Enders AC, King BF: Development of the human yolk sac. In Nogales FF (ed): *The Human Yolk Sac and Yolk Sac Tumors*. Berlin, Springer Verlag, 1993.
- Enders AC, Schlafke S, Hendrickx A: Differentiation of the embryonic disc, amnion, and yolk sac in the rhesus monkey. *Am J Anat* 177:161, 1986.

- Hertig AT, Rock J, Adams EC: A description of 34 human ova within the first 17 days of development. *Am J Anat* 98:435, 1956.
- Holliday R: Genomic imprinting and allelic exclusion. *Dev Suppl* 125, 1990.
- McMaster MT, et al: Human placental HLA-G expression is restricted to differentiated cytotrophoblasts. *J Immunol* 154:3771, 1995.
- Monk M, Grant M: Preferential X-chromosome inactivation, DNA methylation and imprinting. *Dev Suppl* 55, 1990.
- Roth I, et al: Human placental cytotrophoblasts produce the immunosuppressive cytokine interleukin 10. *J Exp Med* 184:539, 1996.
- Rubin GL: Ectopic pregnancy in the United States: 1970 through 1978. *JAMA* 249:1725, 1983.

الفصل الرابع

الأسبوع الثالث للنماء: القرص الإنتاشي الثلاثي الصفحية

Third Week of Development: Trilaminar

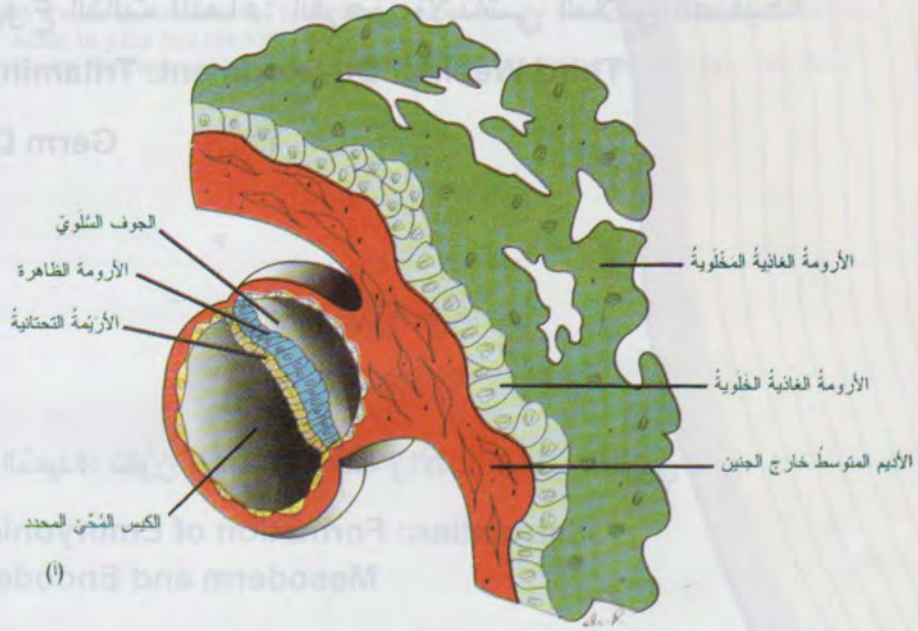
Germ Disc

تَكُونُ المَعْيَدَةُ: تَكُونُ الأديم المتوسط والأديم الباطن الجنيني

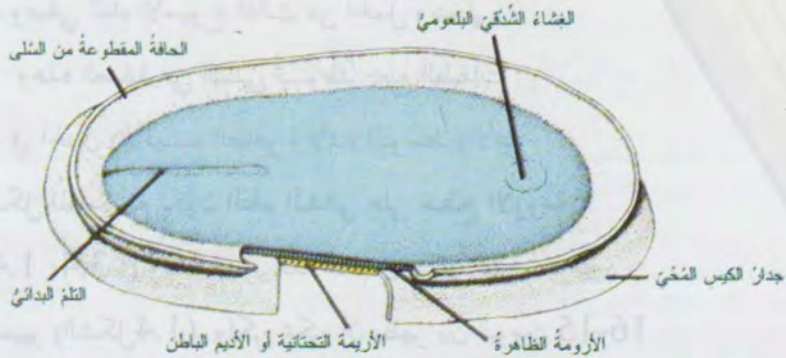
**Gastrulation: Formation of Embryonic
Mesoderm and Endoderm**

يحدث أهم حدث وصفي أثناء الأسبوع الثالث من الحمل ويتجلى بـتَكُونُ المَعْيَدَةِ، وهذه العملية هي التي تُوَسِّطُ جميع الطبقات الإنتاشية الثلاثة في الجنين (الأديم الظاهر والأديم المتوسط والأديم الباطن). ويبدأ تشكل المَعْيَدَةِ مع تَكُونُ التَلَم البدائي على سطح الأرومة الظاهرة (الشكل 1.4، 3.4 آ) ويبدأ ظهور هذا التلم في البداية على نحو غير واضح وصعب التمييز (الشكل 1.4) ولكن يمكن أن يظهر بين اليومين 15-16 من الحياة الجنينية بوضوح كتلم ضيق مع تبارز خفيف على جانبي التلم (الشكل 2.4)، وتتألف النهاية الرأسية من التلم، العقدة البدائية—من منطقة مرتفعة بدرجة خفيفة وتحيط بالوَهْدَةِ البدائية (الشكل 3.4). وتهاجر خلايا الأرومة الظاهرة باتجاه التلم البدائي (الشكل 3.4)، وعندما تصل إلى منطقة

التلم تصبح بشكل القارورة، وتنفصل عن طبقة الأرومة الظاهرة وتنزلق تحتها (الشكل 3.4ب) وتعرف هذه الحركة المتجهة باتجاه الداخل باسم "الانغلاف"، وحالما تغلف الخلايا يزيح بعضها الأريمة التحتانية مكونة الأديم الباطن الجنيني. ويعتمد بعضها بين طبقة الأرومة



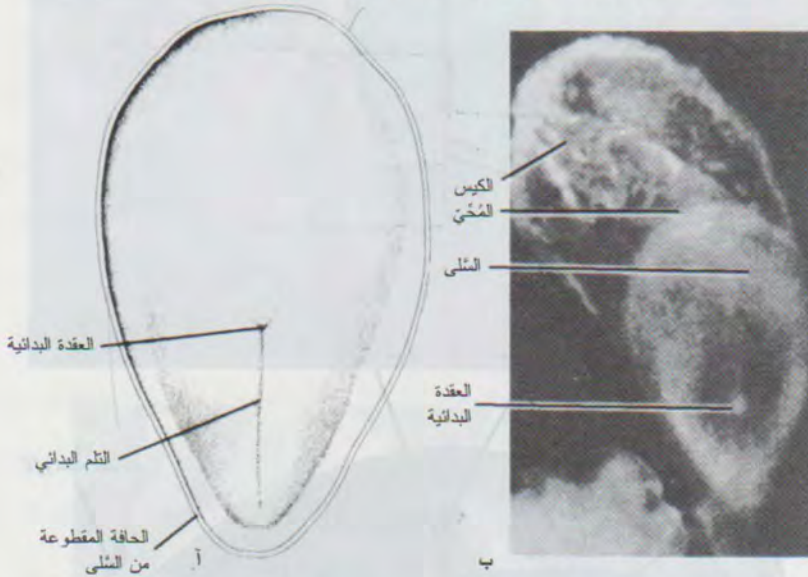
(i)



(ب)

الشكل 1.4: أ. موضع الانغراس في نهاية الأسبوع الثاني. ب. تمثيل منظر عام للقرص الإنتاشي في نهاية الأسبوع الثاني من التطور. ولقد فُتِحَ الجوف السُّلَوِيّ ليُسمح بمشاهدة الجانب الظهري من الأرومة الظاهرة، وتتماس الأرومة الظاهرة والأريمة التحتانية مع بعضهما، ويشكل التلم البدائي تلماً ضحلاً في المنطقة الذُّبِيَّة من الجنين.

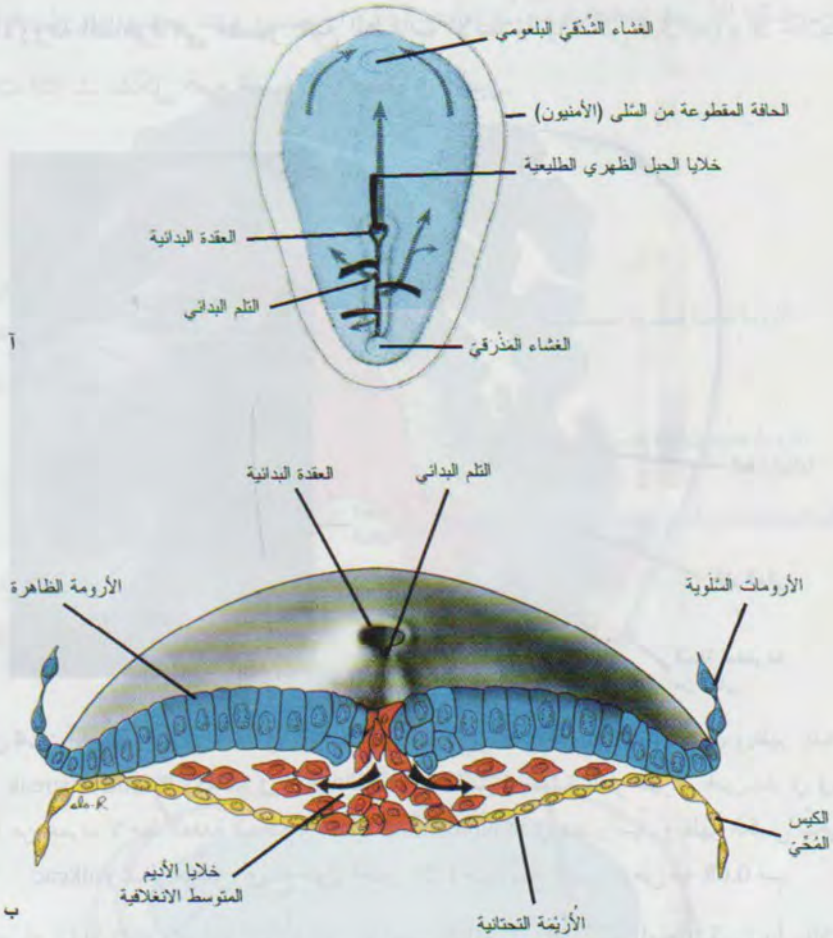
الظاهرة والأديم الباطن الذي تَخْلُق حديثاً ليشكّل الأديم المتوسط. وتشكل الخلايا التي تبقى في طبقة الأرومة الظاهرة طبقة الأديم الظاهر. وهكذا نجد من خلال تشكل المَعِدَّة أنَّ طبقة الأرومة الظاهرة هي مصدر جميع الطبقات الإنتاشية (الشكل 3.4 ب) وأنَّ خلايا هذه الطبقات الثلاث تشكل جميع النسيج والأعضاء في الجنين.



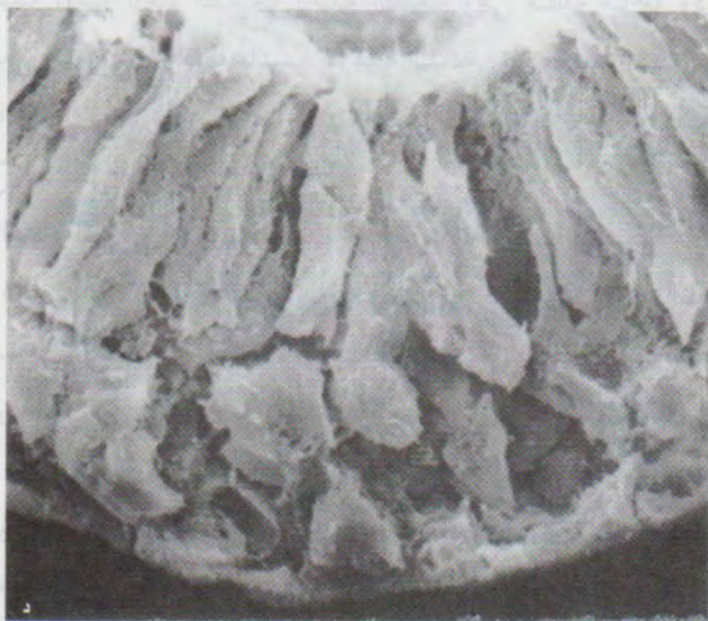
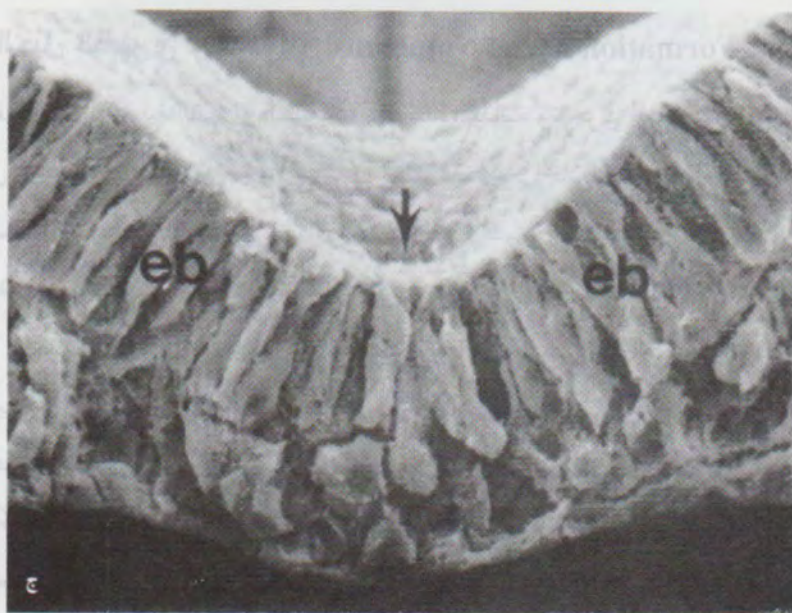
الشكل 2.4: أ. منظر ظهري لجنين في اليوم 18 من عمره. ويأخذ الجنين منظر الكمثرى ويظهر عليه التلم البدائي Primitive streak والعقدة في نهايتها الذئبية. ب. صورة ضوئية بمنظر ظهري لجنين بشري في اليوم 18 من عمره، لاحظ العقدة البدائية والقردود Notochord الذي يمتد رأسياً. ويظهر الكيس المحيَّ yolk sac بمنظر مرقش. ويبلغ طول الجنين 1.25 مم ويبلغ أقصى عرض فيه 0.68 مم.

تتحرك الخلايا بازدياد بين طبقتي الأرومة الظاهرة والأريمة التحتانية وتبدأ بالانتشار جانبياً ورأسياً (الشكل 3.4)، تهاجر بصورة عامة خلف الهامش القرصي وتوطد التماس مع الأديم المتوسط خارج الجنين مغطية الكيس المحيَّ والسلي (الأمنيون). وفي الاتجاه الرأسي تحتاز في كل جانب الصفيحة الحبلية الطليعية. وتتكوّن الصفيحة الحبلية الطليعية بذاتها بين ذروة القردود والغشاء البلعومي الشدقي، وتشتق من بعض الخلايا الأولى التي هاجرت عبر العقدة في الاتجاه الرأسي. وأخيراً ستكوّن هذه الصفيحة الحبلية الطليعية هامة لتحرض على تشكل الدماغ الأمامي (الشكل 3.4 أ و 4.4 ب)، ويتألف الغشاء الشدقيّ البلعومي في

منطقة القرص الرأسية من منطقة صغيرة من خلايا الأدم الظاهر والأدم الباطن التي تلتصق بشدة وتمثل الفتحة المستقبلية للجوف الفموي.



الشكل 3.4: آ. الجانب الظهرى من القرص الإنتاشي منذ اليوم 16 من عمر الجنين، يبين حركة الخلايا السطحية للأرومة الظاهرة (الخطوط السوداء القائمة) خلال التلم البدائي والعقدة، ثم الهجرة اللاحقة للخلايا بين طبقتي الأرئمة التحتانية والأرومة الظاهرة (الخطوط المتقطعة). **ب.** مقطع مستعرض عبر المنطقة الرأسية للتلم في اليوم 15 من عمر الجنين يظهر انغلاف خلايا الأرومة الظاهرة. وإن الخلايا الأولى التي تتجه للداخل تحل محل الأرئمة التحتانية لتشكيل الأدم الباطن النهائي. وحالما تتوطد طبقة الأدم الباطن تتجه الخلايا المنغلطة للداخل لتشكيل الأدم المتوسط. **ج.** صورة مجهرية إلكترونية تفريسية عبر التلم البدائي لجنين الفأر تظهر هجرة الخلايا الأرومية الظاهرة (cb) وتظهر منطقة العقدة كوهدة ضحلة (السهمة). **د.** تكبير أعلى من تكبير المنظر ج.



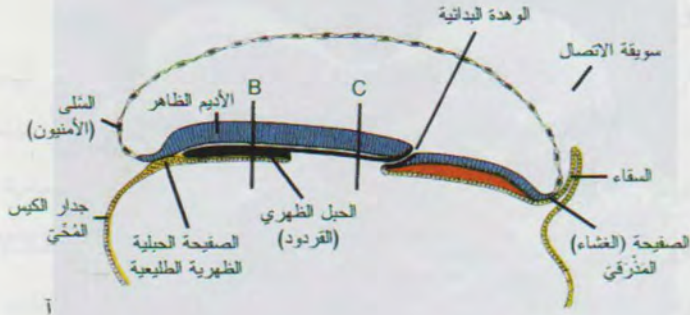
الشكل 4.3: متابعة

تَكَوُّنُ الحبلِ الظهريّ (القرودود) Formation of the Notochord

تتغلّف الخلايا الحبلية الظهرية الطليعية في الوهدة البدائية وتتحرك إلى الأمام رأسياً حتى تصل إلى الصفيحة الحبلية الطليعية (الشكل 4.4)، وتصبح الخلايا القرودودية الطليعية مُقَحَّمَةً في الأُرَيْمَةِ التحتانية. ولذا يحتوي الخط المتوسط لفترة قصيرة على طبقتين من الخلايا تشكل الصفيحة الحبلية الظهرية (القرودودية) (الشكل 4.4 ب وج). وتحل خلايا الأديم الباطن محل الأُرَيْمَةِ التحتانية التي تغزوها في التلم. وتتكاثر خلايا الصفيحة القرودودية وتنفصل عن الأديم الباطن، وتشكل عندئذ حبلًا صلبًا من الخلايا يسمى الحبل الظهري النهائي (الشكل 4.4 د وهـ) والذي يستبطن الأنبوب العصبي ويخدم كقاعدة للهيكل المحوري.

تشكل النهاية الرأسية أولاً بسبب تطاول القرودود بطريقة ديناميكية، ثم تضاف المناطق الذنبية بحيث يتخذ التلم البدائي موضعاً أقرب إلى الذنب. ويمتد الحبل الظهري والخلايا الحبلية الظهرية الطليعية رأسياً باتجاه الصفيحة الحبلية الطليعية وهي منطقة متاخمة وذنبية بالنسبة للغشاء الشدقي البلعومي)، وذنبياً بالنسبة للوهدة البدائية. وفي النقطة التي تشكل فيها الوهدة انخسافاً في الأرومة الظاهرة تتصل القناة العصبية المعوية آتياً بالجوف السُّلَوِيّ وجوف الكيس المُحَيّ (الشكل 4.4 أ).

يتشكل الغشاء المَذْرَقِيّ في النهاية الذنبية من القرص الجنيني (الشكل 3.4 آ)، ويتألف هذا الغشاء الذي يشبه الغشاء الشدقي البلعومي بتركيبه من خلايا الأديم الظاهر والباطن الملتصقة بشدة من دون وجود أديم متوسط مستعرض بينهما. وعندما يظهر الغشاء المَذْرَقِيّ يشكل الجدار الخلفي من الكيس المُحَيّ انغلافاً صغيراً يمتد إلى سويقة الاتصال. ويظهر هذا الانغلاف - الانغلاف السقائي المعوي أو السقاء - في حوالي اليوم 16 من التطور (الشكل 4.4 آ) مع أنه في بعض الفقاريات الدنيا، يخدم هذا الانغلاف (السقاء) كخزان للمنتجات التي يطرحها الجهاز البولي. فإنه يبقى عند البشر رديماً لكنه قد يسهم في حدوث الشذوذات المتعلقة بتطور المثانة (انظر الفصل 14).



أ

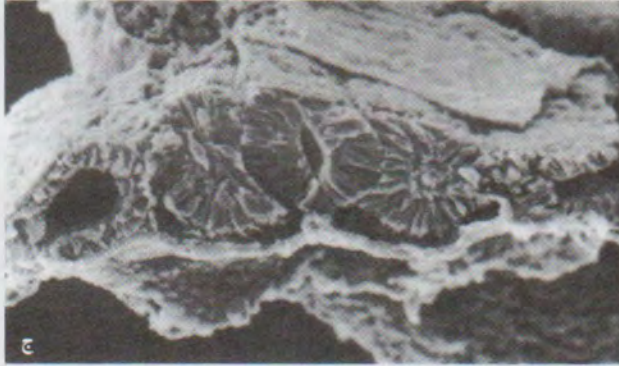
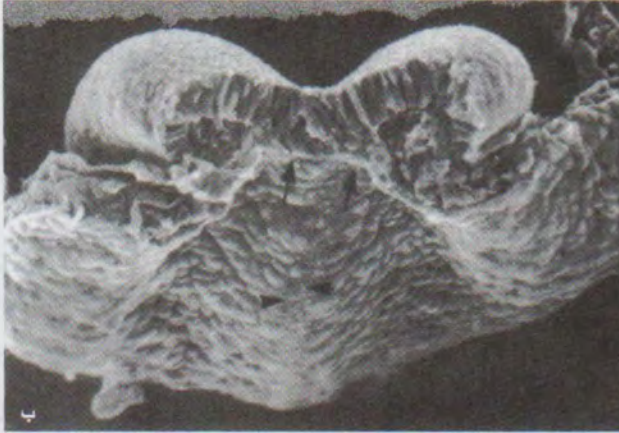


ب



ج

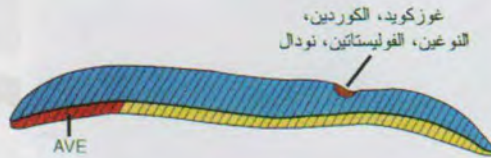
الشكل 4.4: منظر ترميمي مع صور مجهرية إلكترونية تفرسية تظهر تشكل الحبل الظهري (القرود) حيث تهاجر الخلايا القردودية الطليعية عبر التلم البدائي لتتجمع في الأديم الباطن وتشكل الصفيحة القردودية (الحبلية الظهرية)، وأخيراً تنفصل عن الأديم الباطن لتشكيل الحبل الظهري النهائي. ولما كانت الحوادث تنطلق بتتابع من المنطقة الرأسية إلى الذنبية فإن أجزاء المناطق القردودية التي تصبح محددة تنوّد في المنطقة الرأسية أولاً. أ. منظر مقطع سهمي لجنين بعمر 17 يوماً: معظم المناطق الرأسية من القردود قد تكونت وأصبحت محددة في حين أن الخلايا الحبلية الظهرية الطليعية في الجهة الذنبية من هذه المنطقة تصبح مُفحمة في الأديم الباطن كصفيحة حبلية ظهرية (قردودية). ب. صورة مجهرية إلكترونية تفرسية لجنين الفأر تظهر



منطقة من الغشاء الشُدِّيّ البلعومي (الأسهم)، وأما الامتداد الخلفي فهو الصفيحة الحبلية الظهرية الطبيعية. ج. مقطع مستعرض ترسمي عبر منطقة صفيحة الحبل الظهرية. بسرعة تنفصل الصفيحة الحبلية الظهرية عن الأديم الباطن لتشكيل الحبل الظهرية النهائي. د. صورة مجهرية إلكترونية تفريسية لجنين الفأر تظهر انفصال الصفيحة الحبلية الظهرية عن الأديم الباطن. هـ. منظر ترسمي يظهر الحبل الظهرية النهائي. و. صورة مجهرية إلكترونية تفريسية لجنين الفأر تظهر الحبل الظهرية النهائي (الأسهم) قريباً جداً من الأنبوب العصبي (NT).

توطيدُ محاورِ الجسم Establishment of the Body Axes

تتوطد محاور الجسم ، الأمامي الخلفي والظهري البطنسي ومن اليسار لليمين قبل فترة تكوين المَعْيَدَةِ وفي أثناء ذلك. ويتعين المحور الأمامي الخلفي بخلايا تتوضع في الهامش الأمامي الرأسي من القرص الجنيني. وتعتبر هذه المنطقة الأدمية الباطنة الحَشَوِيَّةُ الأمامية عن جينات أساسية لتكوين الرأس، بما في ذلك عوامل الانتساخ *HESX1*, *LIM1*, *OTX2*، والعامل المفرز سِرْبِيرُوس *Cerberus*. وتُوطَدُ هذه الجينات النهاية الرأسية من الجنين قبل تكوين المَعْيَدَةِ. وتبدأ السويقة البدائية بذاتها وتستمر بواسطة تعبير جين *نودال* (*Nodal*)، وهو أحد أعضاء عائلة عامل النمو الاستحالي البيتائي *TGF-β* (الشكل 5.4)، وحالما يتشكل التلم، يضبط عددٌ من الجينات تكوين الأديم المتوسط الظهري والبطني ، والتراكيب والبنى الرأسية والذَنَبِيَّة. وهناك عضو آخر من عائلة النمو الاستحالي البيتائي هو البروتين *المُخَلِّقُ للعظم 4-4* (*BMP-4*)، ويفرز من القرص الجنيني (الشكل 5.4). وبوجود هذا البروتين مع عامل النمو الأرومي الليفِي (*FGF*) يُدْفَعُ الأديم المتوسط بطنياً ليساهم في تكوين الكلية (من الأديم المتوسط الوسطاني)، والدم، والأديم المتوسط لبناء الجذُرِ الجسمية (الأديم المتوسط



الشكل 5.4: مقطع سهمي عبر العقدة والتلم البدائي، يُظهِرُ النموذج التعبيري للجينات التي تنظم المحورين الأمامي الخلفي والظهري البطنسي. وإن الخلايا الموجودة في النهاية الرأسية المستقبلية للجنين في الأديم الباطن الحَشَوِيَّ الأمامي (AVE) تعبر بعوامل الانتساخ *HESX1*, *LIM1*, *OTX2*، والعامل المفرز *Cerberus*، والتي تساهم في تطور الرأس وتأسيس المنطقة الرأسية. وحالما يتشكل التلم وتنامي المَعْيَدَةِ فإن البروتين المخلِّق للعظم 4-4 (*BMP-4*)، الباحة المظَّلَّة (يفرز من القرص الثنائي الصفيحة، ويعمل مع عامل النمو الأرومي الليفِي *FGF* لتوجيه الأديم المتوسط بطنياً باتجاه البنى الوسطانية والصفيحة الجانبية. وينظم جين الغوزكويد تعبير الكوردين ومنتجات هذا الجين، ومع *نوغين* و*الفوليستاتين* يقوم بمعاكسة فعالية *BMP-4*، بحيث يوجه الأديم المتوسط ظهرياً باتجاه الحبل الظهري (القرودود) والأديم المتوسط الجاور للمحور باتجاه منطقة الرأس. وأخيراً فإن تعبير جين *البراكوري* (*T*) يعاكس *BMP-4* لتوجيه الأديم المتوسط ظهرياً في المناطق الذَنَبِيَّة من الجنين.

للصفحة الجانبية). ويمكن بالحقيقة أن يصبح جميع الأدم المتوسط بطنياً إذا لم تحصر فعالية البروتين المخلّق للعظم 4- (BMP-4) بواسطة تعابير الجينات العقدية، ولهذا السبب تُعدّ العقدة هي المنظم لذلك كله. وكما بين تصميم هانز سيمان الذي كان أول من وصف هذه الفعالية في الشفة الظهرية من مَسَمِّ الأُرَيْمَةِ وهو تركيب بنيوي يشبه العقدة في أجنة القَيْطَم¹ (العُلجوم) *Xenopus*. وهكذا يتفعل الكوردين (بعامل الانتساخ غوزكويده) مع النوغين والفوليستاتين لمعاكسة نشاط BMP-4، ونتيجة لذلك فإنّ الأدم المتوسط الرأسي يتجه ظهرياً نحو الحبل الظهري والأجسودات والقُسَيْمات الجسدية (الشكل 5.4). وأخيراً يعبر عن هذه الجينات الثلاثة في الحبل الظهري وهو أمر مهم في التطور العصبي في المنطقة الرأسية.



الشكل 6.4: منطقة العقدة والتلم البدائي قد نرعت من جنين فأر، تظهر تعبير النودال باستخدام التهجين في الموضع. يتم تعبير النودال في العقدة ويطلق نشوء التلم البدائي ويحافظ على استمراره.

وكما ذكر سابقاً فإنّ النودال (العقدي) يدخل في عملية بدء التلم البدائي والحفاظ على استمرار تطوره (الشكل 6.4)، على نحو مشابه يحافظ العامل *HNF-3β* على العقدة ثم يحرض لاحقاً الخصائص الناحية في منطقتي مقدم الدماغ والدماغ المتوسط. وبدون وجود العامل *HNF-3β* تفشل الأجنة في تكوين المَعْيَدَةِ بطريق سليمة وتفقد البنى التركيبية لمقدم الدماغ والدماغ المتوسط. وكما ذكر سابقاً فإنّ أنشطة الغوزيكويد تثبط BMP-4 وتسهم في ضبط

¹ وهو جنس من البرمائيات (المراجع اللغوي).

تطور الرأس. ويؤدي فرط التعبير أو نقصه في هذا الجين إلى حدوث تشوهات شديدة في منطقة الرأس، بما في ذلك حالات التضاعف (الشكل 7.4).

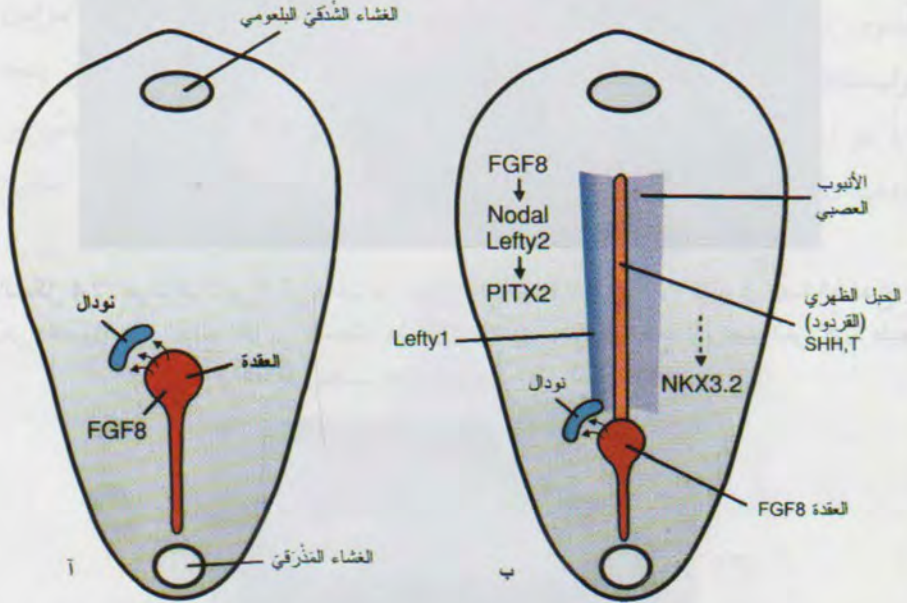


الشكل 7.4: شرغوف ثنائي الرأس ناجم عن حقن الرنا RNA المرسال للغوز كويد في بيضة الضفدع. ويمكن الحصول على النتائج ذاتها بزرع منطقة عقدية إضافية في بيوض الضفدع. يتم التعبير الغوز كويد طبيعياً في العقدة وينصب تنظيمه الرئيسي على تطور الرأس.



الشكل 8.4: نموذج تعبير جين البراكوري (T)، في القردود والتلم البدائي في جنين الفأر. ويعاكس هذا التعبير الجيني نشاط البروتين المخلق للعظم-4 (BMP-4)، في منطقتي الدماغ المؤخر والحبل الشوكي، ويوجه الأديم المتوسط ظهرياً لتكوين القردود، والقسيمات الجسمية والأجسامات (الأديم المتوسط بجانب المحور). (تنشئ أجنة الفأر ظهرياً بشكل الفنجان أثناء فترة تكوين المَعْيَدَة والجهاز العصبي).

يجري تنظيم تكوين الأديم المتوسط في المنطقتين المتوسطة والذئبية من الجنين بضبط الجين **براكوري (T)** (الشكل 8.4)، وهكذا يعتمد تشكيل الأديم المتوسط في هذه المناطق على إنتاج هذا الجين. ويؤدي غيابه إلى قصر المحور الجنيني (عسر التكوين الذئبي، انظر الصفحة 96). وتعتمد درجة التقاصر على الزمن الذي أصبح فيه البروتين ناقصاً.



الشكل 9.4: منظر ظهري للقرص الإنتاشي يظهر نماذج تعبير الجين المسؤولة عن توطيد محور الجسم الأيسر- الأيمن. آ. عامل نمو الأرومة الليفية-8 (FGF-8)، تفرزه العقدة والتلم البدائي ويوطد تعبير جين النودال، وهو عضو في عوامل الانتساخ البيثائية (TGF- β)، ويمثل عائلة علوية في الجانب الأيسر من العقدة. ب. وبشكل متأخر، حيث تتعرض الصفيحة العصبية، ويخرض FGF-8 تعبير النودال و2-Lefty في الأديم المتوسط الصفيحي الجانبي. بينما يعبر 1-Lefty في الجانب الأيسر من الشكل البطني في الأنبوب العصبي. وإن منتجات جين البراكوري (T) تعبر في الحبل الظهري، ويشارك في تخريض هذه الجينات الثلاثة. وبدوره يضبط تعبير النودال و2-Lefty تعبير عامل الانتساخ PITX2، والذي يؤسس الجانب الأيسر من خلال تأثيرات ذات دقة تباري سفلي هابط وزائد. ويعبر جين القنفذ الصوتي SHH في القردود وقد يخدم كحائل على الخط المتوسط كما يكبح تعبيرات جينات الجانب الأيسر في الجانب الأيمن. وقد يضبط العامل NKX 3.2 جينات التيار الهابط وهو أمر مهم في تأسيس الجانب الأيمن.

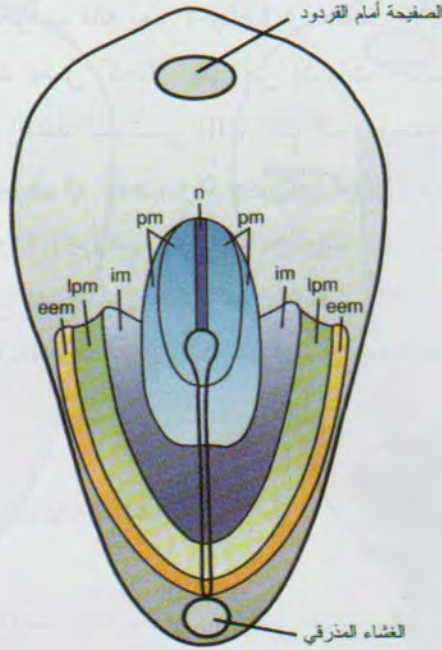
ويتوطد التوضع اليساري- اليميني في المرحلة الباكرة من التطور، وينظم بجينات شلالية

العمل. فعندما يظهر التلم البدائي فإن عامل نمو الأرومة الليفية -8 (FGF-8) يفرز من خلايا العقدة والتلم البدائي محرضاً على ظهور تعبير جين النودال ولكن في الجانب الأيسر فقط من الجنين (الشكل 9.4آ)، وفيما بعد تتعرض الصفيحة العصبية يحافظ FGF-8 على تعبير النودال في الأدم المتوسط من الصفيحة الجانبية (الشكل 10.4). وكذلك حال الجين Lefty-2. وينظم كلا الجينين عمل PITX2 وعامل الانتساخ المسؤول عن توطيد الجانب الأيسر (الشكل 9.4ب). وفي الوقت ذاته يعبر Lefty-1 في الجانب الأيسر من الصفيحة الأرضية للأنبوب العصبي وقد يعمل كحائل يقي من إشارات الجانب الأيسر فلا يسمح لها بالعبور. وقد يقوم جين القنفذ الصوتسي SHH بهذا الدور ويخدم كذلك ككابح لتعبيرات الجين المرجح للجهة اليسرى في اليمين. وإن جين البراكوري (T) هو عامل نمو آخر يفرزه الحبل الظهري (القرودود) وهو ضروري أيضاً لحدوث تعبير النودال Lefty-1, Lefty-2 (الشكل 9.4). وأما الجينات التي تضبط تطور الجانب الأيمن فلم تحدد بعد مع أن تعبير عامل الانتساخ NKX 3.2 محدد في الأدم المتوسط من الصفيحة الجانبية ومن المرجح أنه



الشكل 10.4: يظهر نموذج تعبير جين النودال في الفأر أنه مقيد في الجانب الأيسر من الجسم. **A.** في الأدم المتوسط من الصفيحة الجانبية **B.** يضبط النودال مع Lefty جينات التيار الهابط لتحديد عدم التناظر الأيسر-الأيمن.

ينظم العوامل الجينية المسؤولة عن تأسيس الجانب الأيمن. ويبقى التساؤل لماذا يبدأ الشلال في الجانب الأيسر أمراً مُحيراً وغامضاً. وقد يرجح السبب للأهداب الخلوية في العقدة والتي تضرب باتجاه تخليق مدروج من العامل FGF-8 باتجاه الجانب الأيسر. وفي الحقيقة تؤدي الشذوذات البروتينية المتعلقة بالأهداب إلى عيوب جانبية في الفأر، وكذلك يوجد لدى بعض البشر المصابين بهذه العيوب شذوذ في الوظيفة الهدبية (انظر الصفحة 93).



الشكل 11.4: منظر ظهري للقرص الإنتاشي يبين التلم البدائي وخريطة مصير خلايا الأرومة الظاهرة، وأما المناطق الخاصة من الأرومة الظاهرة فتهاجر عبر مناطق مختلفة من العقدة والتلم لتكوين الأديم المتوسط. وهكذا تشكل الخلايا التي تهاجر من معظم المناطق الرأسية للعقدة الحبلَ الظهريَّ (n)، أما التي تهاجر من المنطقة الأكثر خلفية من العقدة والأكثر رأسية من التلم فإنها تشكل الأديم المتوسط جانب المحوري (pm: القسيمات الجسدية والأجسودات)، وأما التي تهاجر عبر القطعة التالية من التلم فتكون الأديم المتوسط الوسطاني (im: الجهاز البولي)، وأما التي تهاجر عبر المناطق الأكثر ذنبية من التلم فتكون الأديم المتوسط الصفحي الجانبي (lpm: جدران الجسم)، وأما التي تهاجر من أقصى المناطق ذنبية فتسهم في تكوين الأديم المتوسط خارج الجنين (eem: الكوريون).

تَوْطِيدُ خَرِيطَةِ الْمَصِيرِ أَثْنَاءَ تَكْوِينِ الْمُعْيِدَةِ

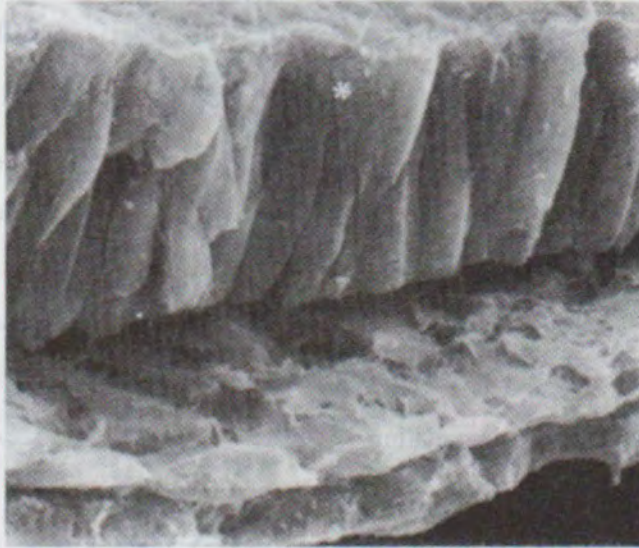
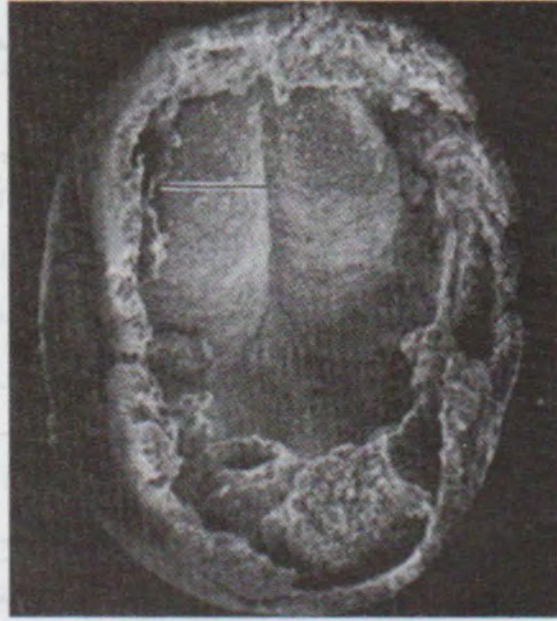
Fate Map Established During Gastrulation

إنَّ المناطق التي تهاجر من الأرومة الظاهرة وتدخل عبر التلم البدائي قد رُسمت ووُضعت خريطة لها وتحدَّد مصيرها النهائي (الشكل 11.4)، فمثلاً: تصبحُ الخلايا التي تدخلُ عبر المنطقة الرأسية من العقدة القردودَ (الحبلَ الظهري)، أما التي تهاجر عبر الحواف الجانبية للعقدة ومن النهاية الرأسية للتلم فتصبح الأديم المتوسط جانب الخوري. وأما الخلايا التي تهاجر عبر المنطقة المتوسطة من التلم فتكوّن الأديم المتوسط الوسطاني. وتشكل الخلايا التي تهاجر عبر المناطق الذنبية من التلم الأديم المتوسط الصفحي الجانبي. وتسهم الخلايا التي تهاجر من المنطقة السفلية القصوى من التلم في تكوين الأديم المتوسط خارج الجنين (ويأتي المصدر الآخر لهذا النسيج من الكيس المُحِّيّ (الأُرِيْمَةُ التحتانية)، انظر الصفحة 66).

نُمُو الْقُرْصِ الْجَنِينِيِّ Growth of the Embryonic Disc

يبدأ القرص الجنيني منبسّطاً ومدوراً في معظمه، ثم يتطاول تدريجياً ويكون أكثر عرضاً في المنطقة الرأسية وأكثر ضيقاً في النهاية الذنبية (الشكل 2.4). ويحدث معظم توسع القرص الجنيني في المنطقة الرأسية. وتبقى منطقة التلم البدائي في الحجم ذاته أو أكبر قليلاً أو أصغر قليلاً. ويحدث نمو وتطاول في المنطقة الرأسية من القرص بسبب استمرار ما يأتيها من هجرات خلوية متتالية تتجه إليها من منطقة التلم البدائي. ويستمر انغلاف الخلايا السطحية في منطقة التلم البدائي والهجرات المتتالية أمامياً وجانبياً حتى نهاية الأسبوع الرابع. يبدى التلم البدائي وحتى تلك المرحلة تغيرات تَدْرُكِيَّة degradation وينكمش بسرعة ثم يختفي سريعاً.

ولما كان التلم البدائي يستمر في تقدم الخلايا الجديدة حتى نهاية الأسبوع الرابع فإنّ لذلك دلالة هامة في تطور الجنين. وتبدأ الطبقات الإنتاشية في الجزء الرأسي تمايزها النوعي منذ منتصف الأسبوع الثالث (الشكل 12.4)، بينما يبدأ التمايز في الجزء الذنبية في نهاية الأسبوع الرابع. وهكذا فإنّ تكوين المُعْيِدَةِ أو الطبقات الإنتاشية يستمر في القطع الذنبية في



الشكل 12.4: A: صورة مجهرية إلكترونية تفريسية (منظر ظهري) لجنين الفأر ، يعادل الجنين البشري في اليوم 18 تقريباً. ويظهر ارتفاعاً بدئياً في الشية العصبية (CF). بينما يقع التلم البدائي أبعد باتجاه الذنب وهو مختلف عن الرؤية. **B:** مقطع مستعرض عبر الجنين (يظهر مستواه كخط في الصورة A)، لاحظ وجود ثلاث طبقات إنتاشية، وخلايا عمودية شبه مخططة في الأديم الظاهري العصبي (EC)، والأديم الباطن المسطح (En) والأديم المتوسط (Me) الذي يكون كحشوة الفطيرة بين الطبقتين. وتشير علامة النجمة إلى الخلايا الفتيلية.

حين تكون التراكيب الرأسية قد تمايزت وهو ما يجعل انطلاق تطور الجنين يبدأ من الناحية الرأسية إلى الناحية الذنبية (الشكل 12.4).

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

الإمساخ المتعلق بتكوين المَعِيْدَة Teratogenesis Associated With Gastrulation

عندما يبدأ تكوين المَعِيْدَة في بداية الأسبوع الثالث من التطور تكون هذه المرحلة عالية الحساسية للإمساخ. ويمكن في هذا الوقت وضع خريطة المصير بالنسبة للأجهزة العضوية المختلفة. كالعينين وبداية الدماغ. وقد تتخرب هذه الجماهرات الخلوية بفعل المواد الماسخة. إذ يمكن مثلاً في هذه المرحلة للجرعات الكبيرة من الكحول أن تقتل الخلايا الموجودة على الخط المتوسط من القسم الأمامي للقرص الإنتاشي. وهو ما يسبب عوز الخلايا المكونة للتركيب القحفي الوجهي ولذا تحصل حالة اندماج مقدم الدماغ. وفي مثل حالة هذا الطفل سيكون مقدم الدماغ صغيراً ويندمج البطينان في بطين واحد، وتتقارب العينان (التقارب)، ولما كانت هذه المرحلة تتم في الأسبوع الثاني بعد الإخصاب وهو ما يعادل الأسبوع الرابع من آخر طمث فربما لا تدرك المرأة بأنها حامل، وتفترض تأخر الحيض وأن الحيض سيحدث قريباً ولذا فقد لا تأخذ الاحتياطات التي تأخذها عادة عندما تعلم بأنها حامل.

قد يتببط تكوين المَعِيْدَة كلها وبذاها نتيجة الشذوذات الجينية الوراثية والأذيات السمية. وفي حالة عسر التكون الذنبية (الْحَيَلَانِيَّة) يوجد عوز في طبقة الأديم المتوسط في معظم المناطق الذنبية من الجنين، ولما كانت هذه الطبقة مسؤولة عن تكوين الأطراف السفلية والجهاز البولي (الأديم المتوسط الوسطاني) والفقرات القطنية العجزية فيمكن أن تحدث نتيجة ذلك شذوات في هذه التراكيب. ويؤدي المصابون طيفاً من العيوب بما في ذلك نقص التنسج والتحام الأطراف السفلية والشذوذات الفقرية وعدم التخلق الكلوي وعدم انثقاب الشرج مع شذوذات في الأعضاء التناسلية (الشكل 13.4). وتتصاحب هذه الحالات عند البشر لدى الأمهات السكريات ولأسباب أخرى. ويحدث النمط الظاهري ذاته لدى الفئران عند وجود شذوذات في جينات البراكوري (T) و Wnt، والجين المسنن الحاشية.



الشكل 13.4: الخيالية (عسر التخلق الذنبية): أدى فقدان الأديم المتوسط من المنطقة القطنية العجزية إلى التحام البرعمين الطرفيين مع عيوب أخرى.

انقلابُ المواضع: حالة تتبدل فيها مواضع الأحشاء في الصدر والبطن. وعلى الرغم من عكسية هذا العضو إلا أن الشذوذات التركيبية الأخرى أكثر حدوثاً بقليل لدى هؤلاء الأشخاص. فيوجد لدى 20% تقريباً من المصابين بتبدل المواضع توسعُ القصبات والتهاب الجيوب المزمن نتيجة شذوذ الأهداب (في متلازمة كرتاجنر)، ومن المثير أن الأهداب توجد طبيعياً في الوجه البطني من التلم البدائي. وقد تتأثر في نمط تشكل النموذج الأيسر- الأيمن أثناء تكوين المَعْيَدَة. وأما الشذوذات الأخرى المتعلقة بالجانب فتعرف باسم المتتاليات الجانبية، ولا يعاني المصابون بهذه الاضطرابات من تبدل مواضع كامل ولكن من رجحان أحد الجانبين الأيسر أو الأيمن. ويعكس الطحالُ الفروق، فالذين لديهم رجحان أيسر ثنائي الجانب يعانون من تعدد الطحال وأما الذين يحدث لديهم رجحان أيمن يعانون من فقدان الطحال أو نقص تنسجه. ويمكن أن يعاني المرضى الذين يحدث لديهم حالة المتتاليات الجانبية من شذوذات أخرى ولاسيما العيوب القلبية.

الأورام المرتبطة بتكوين المَعِدَةِ Tumors Associated With Gastrulation

تبقى أحياناً بقايا رديمة من التلم البدائي في المنطقة العجزية العصعصية، إذ تتكاثر هذه التجمعات الخلوية المتعددة الكوامن وتشكل الأورام التي تعرف باسم الأورام المسخية العجزية العَصُصِيَّة. والتي تحتوي عموماً على أنسجة مشتقة من الطبقات الثلاثة كلها (الشكل 14.4). وهو الورم الأشيع عند الولدان ويحدث بمعدل 1 لكل 37000. وقد تنشأ هذه الأورام أيضاً من الخلايا المنتشة الأولية (PGCs) التي تفشل في الهجرة إلى الحرف التناسلي (انظر الصفحة 4).

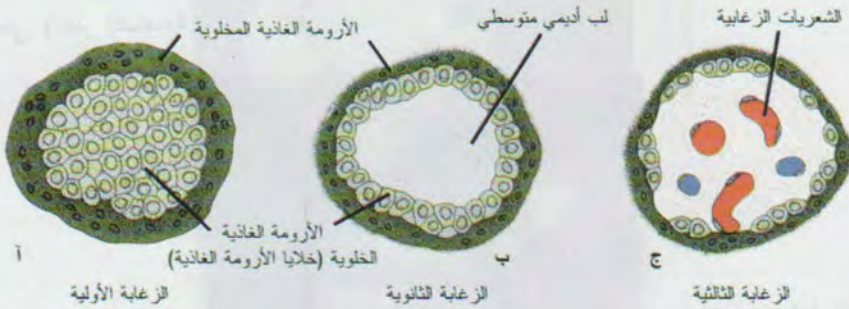


الشكل 14.4: ورم مسخي عجزى عصعصى ناجم عن ردم من التلم البدائي. وقد تصبح هذه الأورام خبيثة وهي أشيع عند الإناث.

التطور المتقدم للأرومات الغذائية

Further Development of the Trophoblast

تتميز الأرومات الغذائية مع بداية الأسبوع الثالث بوجود زغابات أولية تتألف من لبّ ذي خلايا أرومية غذائية (الأرومة الغذائية الخلوية) مغطاة بطبقة مَخْلُويّة (الشكل 6.3 و 15.4) تنفذ خلايا الأديم المتوسط عبر لب الزغابة الأولية وتنمو باتجاه الغشاء الساقطي ومع تقدم التطور. ويعرف هذا التركيب الجديد باسم الزغابة الثانوية (الشكل 15.4).



الشكل 15.4: تطور الزغابات: أ. مقطع مستعرض في الزغابة الأولية يبدى تكوين اللب من خلايا الأرومات الغذائية مغطاة بطبقة من المدمج الخلوي (المخلوي) ب. مقطع مستعرض في الزغابات الثانوية ذات لب من الأديم المتوسط مغطاة بطبقة وحيدة من خلايا الأرومات الغذائية والتي تغطي بدورها بالمدّج الخلوي (المخلوي) ج. الأديم المتوسط في الزغابات يظهر عدداً من الأوعية الشعرية والوريدات.

ومع نهاية الأسبوع الثالث تبدأ خلايا الأديم المتوسط الموجودة في لب الزغابات بالتمايز إلى خلايا دموية وأوعية دموية صغيرة مكونة الجهاز الوعائي الشعري الزغابي (الشكل 15.4). وتعرف الزغابة الآن باسم الزغابة الثالثة أو الزغابة المشيمائية النهائية. وتتصل الأوعية الشعرية الموجودة في الزغابات الثالثة مع الأوعية الشعرية التي تتطور في الأديم المتوسط للصفحة المشيمية وسويقة الاتصال (الشكل 16.4 و 17.4)، وتؤسس هذه الأوعية بدورها اتصالاً مع الجهاز الدوراني الجنيني الداخلي محققة الاتصال بين المشيمة والجنين. ومن هنا عندما يبدأ القلب بالنبضان في الأسبوع الرابع من التطور يكون الجهاز الزغابي جاهزاً لتقديم المواد الغذائية (الغذيات) والأكسجين للجنين.

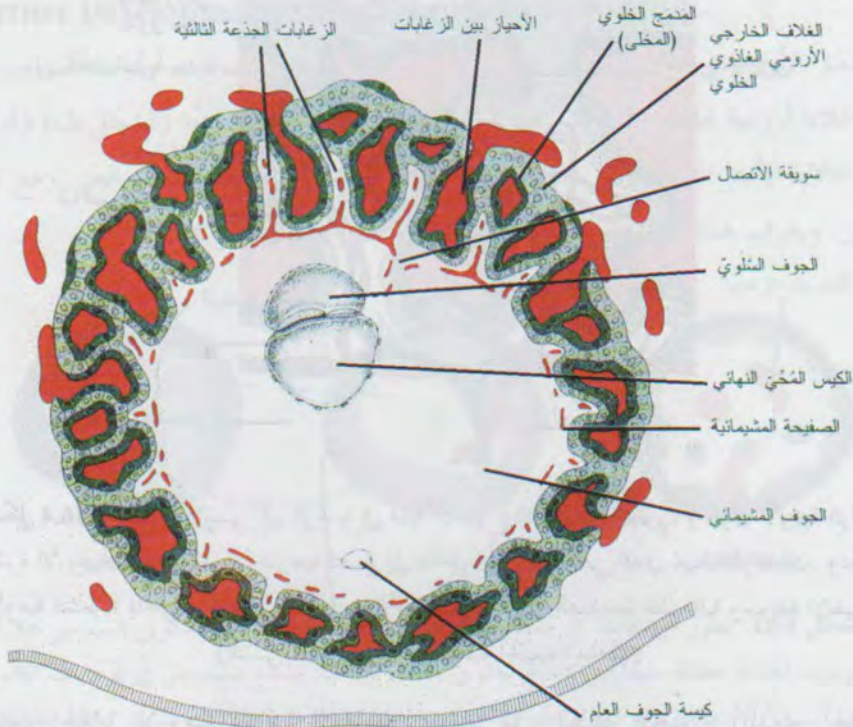


الشكل 16.4: مقطع طولاني عبر الزغابة في نهاية الأسبوع الثالث من التطور، وتخرق الأوعية الوادية القشرة الأرومية الغاذية الخلوية الخارجية لتصل إلى داخل الحيز الزغابي الذي يحيط بالزغابات. وتكون الأوعية الشعرية داخل الزغابات باتصال مع الأوعية الموجودة في الصفحة المشيمائية وسويقة الاتصال والتي تتصل بدورها بالأوعية الجنينية الداخلية.

تنفذ الخلايا الأرومية الغاذية الزغابية لتتوضع على الطبقة المخلووية (المدمج الخلوي) حتى تصل إلى البطانة الرحمية. وهنا توطد الاتصال مع الامتدادات المشاهدة من الجذوع الزغابية المجاورة مكونة طبقة غلافية خارجية من الأرومات الغاذية الخلوية (الشكل 16.4 و 17.4). ويحيط هذا الغلاف تدريجياً بالأرومة الغاذية تماماً ويربط بشدة ما بين الكيس المشيمي والنسيج البطانسي الرحمي (الشكل 17.4). وتدعى الزغابات التي تمتد من الصفحة المشيمية إلى الغشاء الساقط القاعدي (الصفحة الساقطية: وهي الجزء من البطانة التي تنشأ عليها المشيمة. (انظر الفصل 6) بالزغابات الجذعة أو الإرسائية. وأما الزغابات التي تتفرع عن جانب الزغابة الجذعة فتكون زغابة حرة (أو زغابة انتهائية) والتي يتم التبادل الغذائي والعوامل الأخرى من خلالها (الشكل 18.4).

ويتصل الجنين بغلاف الأرومة الغاذية بسويقة الاتصال الضيقة مع غو الجوف المشيمي وفي اليوم 19 أو 20 (الشكل 17.4). وتتطور سويقة الاتصال فيما بعد لتصبح الحبل السري الذي

يمثل الاتصال بين المشيمة والجنين.



الشكل 17.4: الجنين السابق للحسيده (Presomite)، والأرومة الغاذية في نهاية الأسبوع الثالث، تعطي الجذوع الزغابية الثانوية والثالثية منظر الأرومة الغاذية شكلاً شعاعياً وأما الفضوات الزغابية التي توجد في طبقة الأرومات الغاذية الخلوية فتكون مبطنة بالمدمج الخلوي (المحلي) وتحيط الخلايا الأرومية الغاذية بالأرومة الغاذية تماماً وتتصل مباشرة مع البطانة الرحمية. ويكبر الجنين في الجوف المشيمي وينمو نتيجة اتصاله بسويقة الاتصال.

ملخص Summary

إن أكثر الحوادث خصوصية تحدث أثناء الأسبوع الثالث هو تكوين المَعْيِدَة والذي يبدأ مع ظهور التلم البدائي وتوجد على نهايته الرأسية العقدة البدائية وتستحرك في منطقة العقدة والتلم الخلايا الأرومية الظاهرة باتجاه الداخل (الانغلاق) لتكوين الطبقات الجديدة، أي الأديم الباطن والأديم المتوسط، ومن هنا نجد أن الأرومة الظاهرة هي منشأ

الطبقات الإنتاشية الثلاثة في الجنين. وتهاجر خلايا الطبقة الإنتاشية الأديمية المتوسطة داخل الجنين بين الطبقتين الإنتاشيتين الأخريتين حتى تؤسس الاتصال مع الأديم المتوسط خارج الجنين مغطية الكيس المحي والسلي (الشكل 3.4 و 4.4).



الشكل 18.4: زغابات جذعة (SV) تمتد من الصفيحة المشيمية (CP) إلى الصفيحة القاعدية (BP) وتمثل الزغابات الانتهازية (الأسهم) بفروع ناعمة تنطلق من الزغابات الجذعة.

وتتغلف الخلايا الحبلية الطليعية في الوهدة البدائية متحركة للأمام حتى تصل إلى الصفيحة الحبلية الطليعية، ثم تُقَحَّمُ ذاتها في الأديم الباطن على أنها تشكل الصفيحة القردودية (الحبلية الظهرية) (الشكل 4.4) ومع تقدم التطور تنفصل الصفيحة عن الأديم الباطن ويتشكل الحبل الصلب أو القردود. وهي تشكل محوراً متوسطاً يُخدم كقاعدة للهيكل المحوري (الشكل 4.4)، وتتولد نهايتا الجنين الرأسية والدُنبية قبل تشكل نهايتي التلم البدائي. وهكذا تقوم الخلايا في الأُرِيْمَة التحتانية (الأديم الباطن بعد ذلك) في المنطقة الرأسية من القرص بتشكيل

الأدم الباطن الحشويّ الأمامي والذي يُعبّر عن جينات تكوين الرأس، بما في ذلك OTX2, HESX1, LIM1، والعامل المفرز سريبروس creberus. وأما النودال فهو الجين العضو في عائلة TGF- β من الجينات، وهو الذي يتنشط وينطلق في العمل ويحافظ على تكاملية العقدة والتلم. وأما BMP-4 وبوجود FGF فإنه يوجه الأدم المتوسط بطنياً أثناء تكوين المُعيدة ولذلك يشكّل الصفيحة الأدمية المتوسطة الوسطانية والجانبية. ويعاكس كلُّ من الكوردين والنوغيين والفوليسستاتين نشاط BMP-4، مما يوجه الأدم المتوسط ظهرياً لتشكيل الحبل الظهري والقسيمات الجسدية في منطقة الرأس. وتنظّم هذه التركيبات في أكثر من منطقة ذنبية بواسطة جين البراكوري (T)، وتنظّم عدم التناظر بين اليسار واليمين بواسطة الجينات الشلالية. أولاً: يُفرز FGF-8 من خلايا العقدة والتلم، بما في ذلك تعابير النودال وLefty-2 من الجانب الأيسر، وتنظم هذه الجينات وتدعم عمل عامل الانتساخ PITX2 المسؤول عن توطيد الجانب الأيسر.

تتحرك خلايا الأرومة الظاهرة عبر العقدة والتلم بعد السيطرة عليها من مواضعها لتصبح أنماطاً نوعية من الأدم المتوسط والأدم الباطن. وهكذا أصبح من الممكن وضع خريطة المصير للأرومة الظاهرة والتي تظهر هذا النموذج (الشكل 11.4).

وتتوطد في نهاية الأسبوع الثالث ثلاث طبقات إنتاشية أساسية التي تتألف من الأدم الظاهر والأدم المتوسط والأدم الباطن في منطقة الرأس ثم تتابع العمليات والتطورات لإنتاج هذه الطبقات الإنتاشية في أكثر المناطق ذنبية من الجنين حتى نهاية الأسبوع الرابع. وتبدأ النسيج والأعضاء بالتمايز وبالاتجاه من الرأس إلى الذنب حيث يستمر تكوين المُعيدة.

وتتطور الأرومة الغذائية بسرعة في هذا الوقت، وتحتوي الزغابات الأولية على لب لحمي متوسطي mlsenchymal متني حيث تنشأ الشعريات الصغيرة (الشكل 17.4) وعندما تتصل هذه الشعريات الزغابية بشعريات الصفيحة المشيمية وسويقة الاتصال يصبح الجهاز الزغابي جاهزاً لتقديم الغذائية والأكسجين للجنين (الشكل 17.4).

مشاكل للحل

1. تناولت امرأة عمرها 22 سنة كميات كبيرة من الكحول في إحدى الحفلات وفقدت

- الوعى، وبعد ثلاثة أسابيع لم تر دورتها الشهرية التالية، وكان تفاعل الحمل إيجابياً، هل عليها أن تهتم بما شربته من كحول وأثره على جنينها؟
2. كشف الفحص بالصدى كتلة كبيرة قرب العجز لدى جنين أنثى في الأسبوع 28. ماذا يمكن أن يكون منشأ هذه الكتلة؟ وما نمط النسيج التي يمكن أن تحتويها؟
3. كشف الفحص بالصدى تطوراً ممتازاً لدى جنين في منطقتيه الوجهية والصدرية، ولكن كان هناك شذوذ في المنطقة الذنبية، ولا توجد كليتان، وثمة فقدان للفقرات القطنية والعجزية كذلك مع التحام الأطراف الخلفية. فما العمليات التي اضطربت لتسبب حدوث مثل هذا العيب؟
4. لدى طفل حالة تعدد الطحال مع شذوذ في وضع القلب، فكيف يمكن الربط بين هذين الشذوذين تطورياً، ومتى نشأ كل منهما؟ هل تعتقد أن هناك عيوباً أخرى يمكن وجودها معهما؟ ما الجينات التي يمكن أن تسبب مثل هذه الأحداث؟ ومتى يمكن أن يكون بدؤها أثناء التطور الجنيني؟

قراءات مقترحة

- Augustine K, Liu ET, Sadler TW: Antisense attenuation of Wnt-1 and Wnt-3a expression in whole embryo culture reveals roles for these genes in craniofacial, spinal cord, and cardiac morphogenesis. *Dev Genet* 14:500, 1993.
- Beddington RSP: The origin of the foetal tissues during gastrulation in the rodent. In Johnson MH (ed): *Development in Mammals*. New York, Elsevier, 99:1, 1983.
- Beddington RSP: Induction of a second neural axis by the mouse node. *Development* 120:613, 1994.
- Beddington RSP, Robertson RJ: Anterior patterning in the mouse. *Trends Genet* 14:277, 1998.
- Bellairs R: The primitive streak. *Anat Embryol* 174:1, 1986.
- De Robertis EM, Sasai Y: A common plan for dorsoventral patterning in *Bilateria*. *Nature* 380:37, 1996.
- Herrmann BG: Expression pattern of the brachyuria gene in whole mount TWis/TWis mutant embryos. *Development* 13:913, 1991.
- Holzgreve W, Flake AW, Langer JC: The fetus with sacrococcygeal teratoma. In Harrison MR, Gollus MS, Filly RA (eds): *The Unborn Patient. Prenatal Diagnosis and Treatment*. Philadelphia, WB Saunders, 1991.
- King BF, Mais JJ: Developmental changes in rhesus monkey placental villi and cell columns. *Anat Embryol* 165:361, 1982.
- Meyers EN, Martin GR: Differences in left-right axis pathways in mouse and chick: Functions of FGF-8 and SHH. *Science* 285:403, 1999.

- O'Rahilly R: *Developmental Stages in Human Embryos. Part A. Embryos of the First Three Weeks (Stages One to Nine)*. Washington, DC, Carnegie Institution of Washington, 1973.
- Stott D, Kisbert A, Herrmann BG: Rescue of the tail defect of *Brachyury* mice. *Genes Dev* 7:197, 1993.
- Sulik KK, Lauder JM, Dehart DB: Brain malformations in prenatal mice following acute maternal ethanol administration. *Int J Dev Neurosci* 2:203, 1984.
- Supp DM, Potter SS, Brueckner M: Molecular motors: The driving force behind mammalian left-right development. *Trends Cell Biol* 10:41, 2000.
- Tam PPL, Bedding RSP: The formation of mesodermal tissues in the mouse embryo during gastrulation and early organogenesis. *Development* 99:109, 1987.

الفصل الخامس

من الأسبوع الثالث إلى الأسبوع الثامن: الفترة المضغية

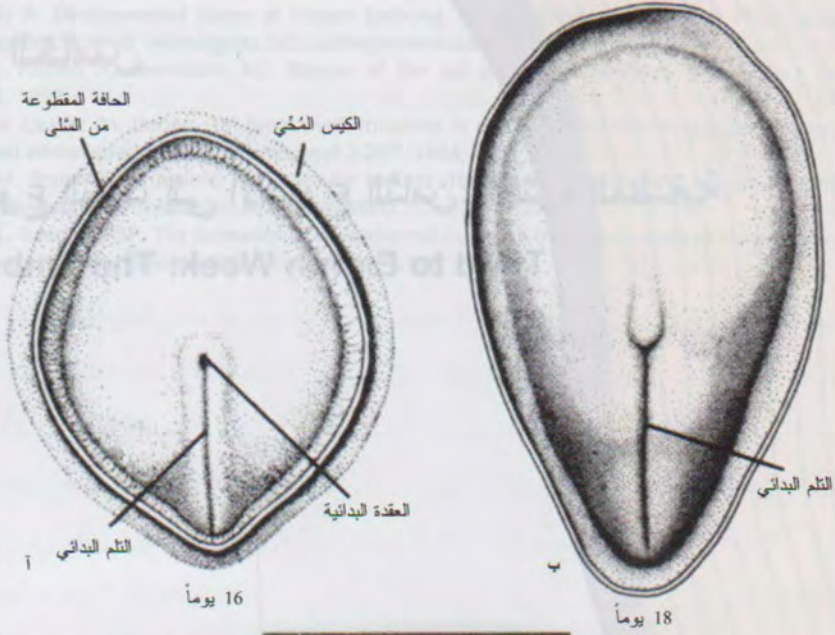
Third to Eighth Week: The Embryonic Period

تحدث الفترة المضغية أو فترة تكوين الأعضاء ابتداء من الأسبوع الثالث حتى الأسبوع الثامن من التطور، وهو الزمن الذي تقوم فيه الطبقات الإنتاشية الثلاثة (الأديم الظاهر والأديم المتوسط والأديم الباطن) بتوليد عدد من الأنسجة والأعضاء الخاصة. وتتأسس في نهاية الفترة المضغية الأجهزة الرئيسية من الأعضاء، وتظهر الأشكال الرئيسية للجسم الخارجي والتي تتميز في نهاية الشهر الثاني.

مشتقات الطبقة الإنتاشية الأديمية الظاهرة

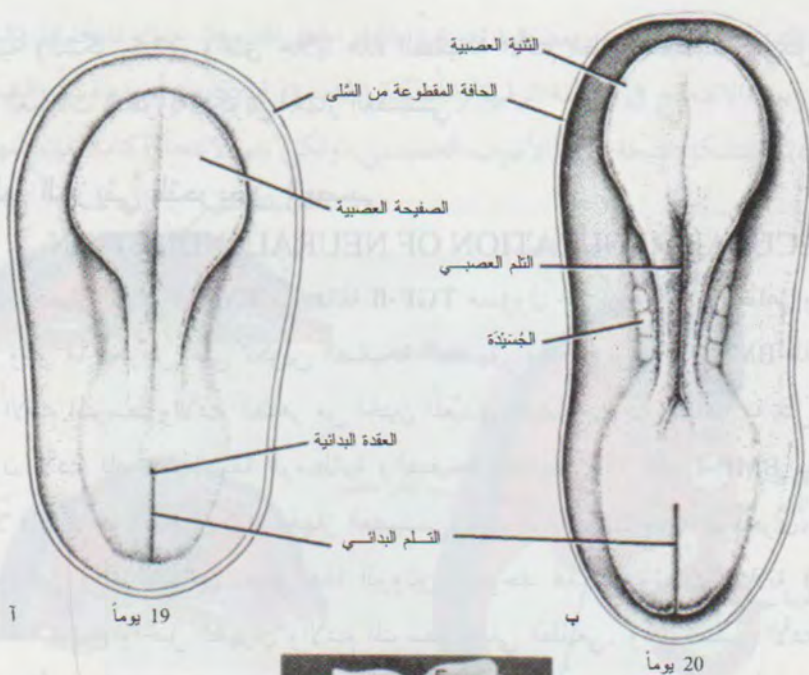
Derivatives of the Ectodermal Germ Layer

تأخذ الطبقة الإنتاشية الأديمية الظاهرة في بداية الأسبوع الثالث من التطور شكل القرص الأوسع والأعرض في المنطقة الرأسية من المنطقة الذنبية (الشكل 1.5)، ويحرض ظهور الحبل الظهري والأديم المتوسط الحبل الطليعي طبقة الأديم الظاهر التي تملؤه بالتخثر وتشكيل الصفيحة



ج

الشكل 1.5: آ. منظر ظهري للجنين السابق للحسيادة Presomite في اليوم 16، يشاهد فيه التلم البدائي والعقدة البدائية. **ب.** منظر ظهري للجنين السابق للحسيادة Presomite في اليوم 18، يشبه فيه الجنين شكل الكُمثرى ويكون فيه اتساع المنطقة الرأسية أكثر منه في المنطقة الذنبية. **ج.** منظر ظهري لجنين بشري في اليوم 18، لاحظ العقدة البدائية ويمتد منها للأمام الحبل الظهري، ويظهر الكيس المَحَنِي مرقطاً نوعاً ما، ويبلغ طول الجنين 1.25 مم وأقصى عرض له 0.68 مم.



الشكل 2.5: آ. منظر ظهري للجنين السابق للجسيدة Presomite - مرحلة متأخرة (19 يوماً تقريباً)، وقد أزيل السلي، وتشاهد الصفحة العصبية واضحة. **ب.** منظر ظهري لجنين بشري في اليوم العشرين تقريباً تظهر فيه الجسيدات وتشكل التلم العصبي والثنيات العصبية. **ج.** صورة مجهرية إلكترونية تفريسية لجنين الفأر (يقارب 20 يوماً بشرياً) يظهر المنظر النموذجي لمرحلة التلم العصبي. وقد عزلت الثنيات العصبية نفسها لتشكيل الدماغ الأمامي (مقدم الدماغ: F) والدماغ المتوسط M، والدماغ الخلفي H.

العصبية (الشكل 2.5). وتخلق خلايا هذه الصفيحة الأديم الظاهر العصبي ويمثل تخليقها بداية العمليات التطورية لتكوين الجهاز العصبي.

التنظيم الجزيئي للتحريض العصبي

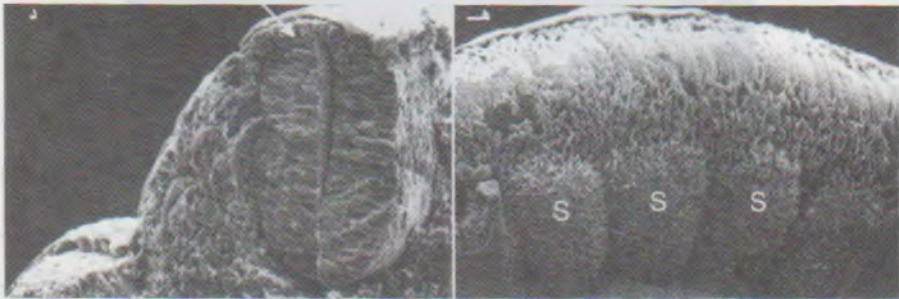
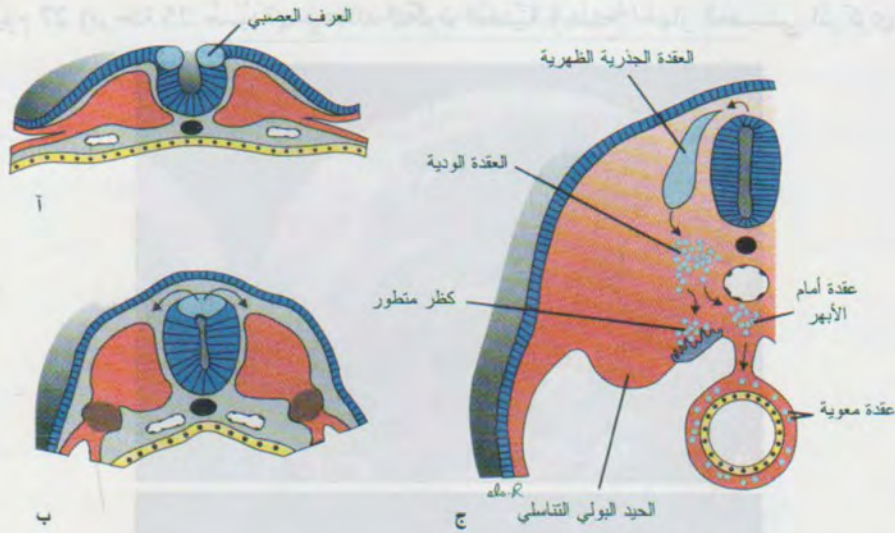
MOLECULAR REGULATION OF NEURAL INDUCTION

إنَّ إحصار نشاط BMP-4 من عائلة TGF- β مسؤول عن توجه الأديم الظاهر والمتوسط بطناً وهو ما يُحَرِّضُ على تكوين الصفيحة العصبية. وهكذا بوجود BMP-4 الذي يتيح نفوذ الأديم المتوسط والأديم الظاهر من الجنين المُعَيَّدِي، فيصبح الأديم الظاهر ما يمثل البَشْرَة، ويكون الأديم المتوسط الطبقة الوسطانية والصفيحة الجانبية. فإذا كان BMP-4 مفقوداً أو معطلاً فإنَّ الأديم الظاهر يُكوِّن الجهاز العصبي. وإنَّ إفراز ثلاث جزيئات أخرى، النوغين والكوردين والفوليستاتين تعطل هذا البروتين. وتوجد هذه البروتينات الثلاثة في المنظم (العقدة البدائية) والحبل الظهري والأديم المتوسط الحبلي الطليعي. وهي تُعَصِّبُ الأديم الظاهر وتحت الأديم المتوسط ليصبح حبلًا ظهرياً وأدماً متوسطياً حول المحوري (تُظْهَرُ الأديم المتوسط). ومهما يكن تحثُ هذه المحرضات العصبية على تكوين النسخ العصبية من النمطين الدماغيين أي الدماغ الأمامي والدماغ المتوسط فقط. وأما تكوين تراكيب الصفيحة العصبية الذَنْبِيَّة (الدماغ الخلفي والحبل الشوكي) فيعتمد على إفراز بروتينين هما: WNT-3a و FGF (عامل نمو مولد الليف). وبالإضافة إلى ذلك يبدو أنَّ حمض الريتينويك يقوم بدورٍ في تنظيم المحور الرأسي الذنبسي إذ باستطاعته أن يسبب إعادة تخصيص القطع الرأسية باتجاه القطع الذَنْبِيَّة بتنظيمه تعبير الجينات المتماثلة الميدان البروتيني الدناوي homeobox genes DNA (انظر الصفحة 125).

تَكَوُّنُ العُصْبِيَّةِ NEURULATION

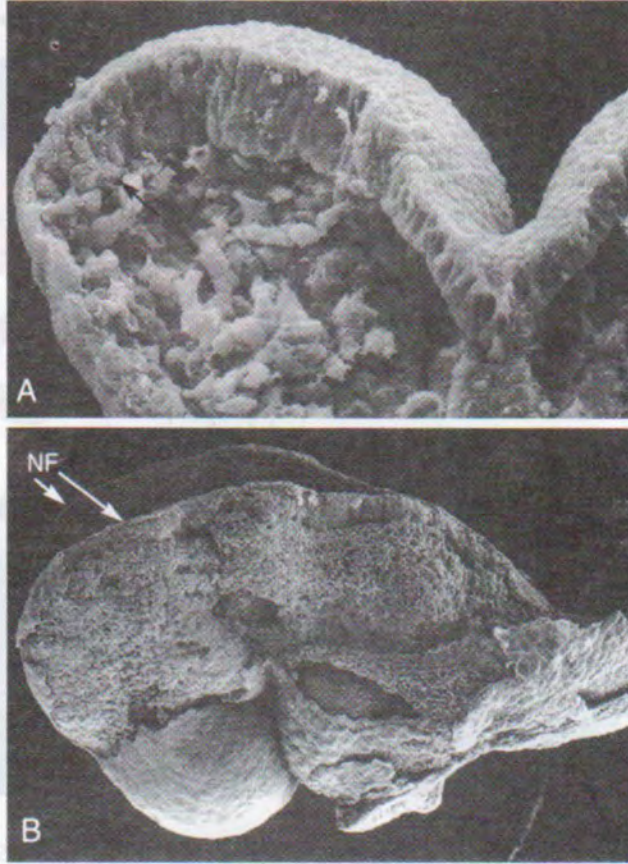
حالما يبدأ التحريض فإنَّ الصفيحة العصبية المتطاولة والتي تشبه الحَفَافَة تمتد تدريجياً باتجاه التلم البدائي في نهاية الأسبوع الثالث (الشكل 2.5 ب وج)، وتصبح الحواف الجانبية من الصفيحة العصبية في نهاية الأسبوع الثالث أكثر ارتفاعاً لتشكل الثنيتين العصبيتين بينما تشكل المنطقة الوسطى المنخفضة التلم العصبي (الشكل 2.5 والشكل 3.5 أ وب والشكل 4.5).

وتقترب الثنيتان العصبيتان من بعضهما تدريجياً باتجاه الخط المتوسط حيث تلتحمان (الشكل 3.5 ج). ويبدأ الاندماج في المنطقة الرقبية (الجُسَيْدَة الخامسة) ثم يتتابع رأسياً وذنبياً (الشكلان 5.5 و 6.5). ويتشكل نتيجة ذلك الأنبوب العصبي. ولكي يتم الالتحام كاملاً فإن النهايتين



الشكل 3.5: تشكل خلايا العرف العصبي في الحبل الشوكي (النخاع) وهجرتها، آ وب. تتشكل خلايا العرف في ذروة الثنيتين العصبيتين ولا تهاجر بعيداً عن هذه المنطقة حتى تمام انغلاق الأنبوب العصبي. ج. تسهم هذه الخلايا بعد الهجرة بمنظومة من البنى المتغايرة المنشأ بما في ذلك عقد الجذور الظهرية وعقد السلسلة الودية ولب الكظر ونسج أخرى (الجدول 1.5). د. صورة بالمجهر الإلكتروني تفرسية لجنين فأر، يمكن أن تشاهد خلايا العرف التي توجد في ذروة الأنبوب العصبي المغلق مهاجرة إلى مناطق بعيدة عن هذه المنطقة (السهم). هـ. منظر جانبي بعد إزالة الأديم الظاهر المغطي، وتظهر خلايا العرف المولدة للليف متجهةً إلى أسفل جوانب الأنبوب العصبي (S: الجُسَيْدات).

الرأسية والدُّبِّيَّة من الأنبوب العصبي تتصلان بالجوف السِّلَوِيَّ عن طريق الثقبين العصبيين الرأسية والدُّبِّيَّة على التوالي. (الشكل 5.5، والشكل 6.5 والشكل 7.5). ويحدث انغلاق الثقبية الرأسية في اليوم 25 تقريباً (مرحلة 18-20 جُسَيْدَة) وأما الثقبية العصبية الخلفية فتغلق في اليوم 27 (مرحلة 25 جُسَيْدَة)، وعندئذ تتكون العُصْبِيَّة ويصبح الجهاز العصبي المركزي



الشكل 4.5: A. مقطع مستعرض عبر الثنيتين العصبيتين الرأسيتين لجنين الفأر: تهاجر خلايا العرف العصبي في ذروة الثنيتين (السهم) وتسهم في تشكيل اللحمية المتوسطة الرأسية الوجهية. **B.** منظر جانبي للثنيتين العصبيتين لجنين الفأر بعد نزع الأديم الظاهر السطحي، ويمكن مشاهدة العديد من خلايا العرف العصبية وهي تغادر الثنيتين العصبيتين (NF) مهاجرة تحت الأديم الظاهر الذي تم نزعها، وهي لا تشبه خلايا العرف في منطقة النخاع الشوكي حيث تخرج خلايا العرف الرأسية من الثنيتين العصبيتين قبل التحامهما.

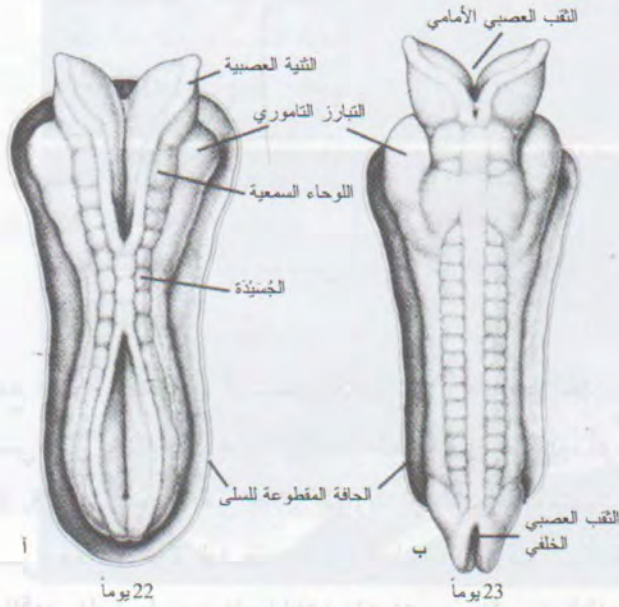
مثلاً بتركيب أنبوبي مغلق مع منطقة ذنبية ضيقة هي الحبل الشوكي أو النخاع وأما المنطقة الرأسية الأعرض فتتميز بوجود عدد من التوسعات هي الحويصلات الدماغية (انظر الفصل 19).

الجدول 1.5: مشتقات العرف العصبي

| |
|--|
| النسيج الضام وعظام الوجه والجمجمة |
| العقد العصبية الرأسية (انظر الجدول 2.19) |
| الخلايا C في الغدة الدرقية |
| الحجاب المخروطي الجذعي في القلب. |
| الأرومات السنوية (بانيات العاج). |
| أدمة desmis الوجه والعنق. |
| العقد النخاعية (الجذور الظهرية) |
| العقد أمام الأهر والسلسلة الودية |
| العقد اللاودية في الجهاز الهضمي |
| لب الكظر |
| خلايا شوان |
| الخلايا الدبقية |
| الأم العنكبوتية والأم الحنون من السحايا |
| الخلايا الميلانينية |

عندما ترتفع الثنيتان العصبيتان ثم تلتحمان فإن خلايا الحافتين الجانبيتين أو عُرْفُ الأديم الظاهر العصبي، تبدأ بالانفصال عن مجاوراتها. هذه الجمهرة الخلوية، أي العُرْفُ العصبي (الشكلان 3.5, 4.5)، ستتحول من خلايا ظاهرية إلى لُحْمِيَّة متوسطة عندما تغادر الأديم الظاهر العصبي بفعل المحجرة النشيطة والانزياح لدخول الأديم المتوسط الذي يستبطنها. (تشير عبارة الأديم المتوسط هنا إلى الخلايا المشتقة من الأرومة الظاهرة والنسيج خارج الجنينية، وأما اللحمية المتوسطة فتشير إلى النسيج الجنيني الضام المتعضي قليلاً بغض النظر عن منشئه)، وتترك خلايا العرف في منطقة الجذع الثنيتين العصبيتين بعد غلق الأنبوب العصبي وتهاجر باتجاه أحد طريقيين: (1) طريق ظهري عبر الأدمة حيث تدخل الأديم الظاهر عبر ثقب في الصفيحة القاعدية لتشكيل الخلايا الميلانينية في الجلد وحويصلات الشعر. (2)

طريق بطني، عبر النصف الأمامي من كل جُسَيْدَة somite لتصبح عقدة حسية، أعصاباً ودية ومعوية، وخلايا شوان، وخلايا اللب الكظري (الشكل 3.5). وكذلك تتشكل خلايا العرف العصبي وتتشكل من الثنيتين العصبيتين الرأسيتين قبل انغلاق هذه المنطقة (الشكل 4.5) وتسهم هذه الخلايا في الهيكل الرأسي الوجهي وعصبونات العقد الرأسية والخلايا الدبقية والخلايا الميلانينية وأنماط خلوية أخرى (الجدول 1.5)، ويحتاج تحريض خلايا العرف العصبي تأثراً بين الأدم الظاهر العصبي والأدم الظاهر الذي يغطيه. ويبدو أن البروتينات المخلفة للعظم (BMPs) التي يفرزها الأدم الظاهر غير العصبي هي التي تطلق عمليات التحريض. وينشأ عن خلايا العرف منظومة متباينة من النسيج كما يظهر في الجدول 1.5 (انظر الصفحة 109).



الشكل 5.5: أ. منظر ظهري لجنين بشري في اليوم 22 تقريباً، وتشاهد عليه سبع جُسَيْدات somite في كل جانب من الأنبوب العصبي. ب. منظر ظهري لجنين بشري في اليوم 23 تقريباً، لاحظ التبارز التاموري في كل جانب من الخط المتوسط من الجزء الرأسي الجنيني.

وينغلق الأنبوب العصبي مع مرور الوقت، ويُشاهد في الجانبين أدما ظاهريان متشخنان هما اللوحاء السمعتان واللوحاء العدستان وذلك في المنطقة الرأسية من الجنين

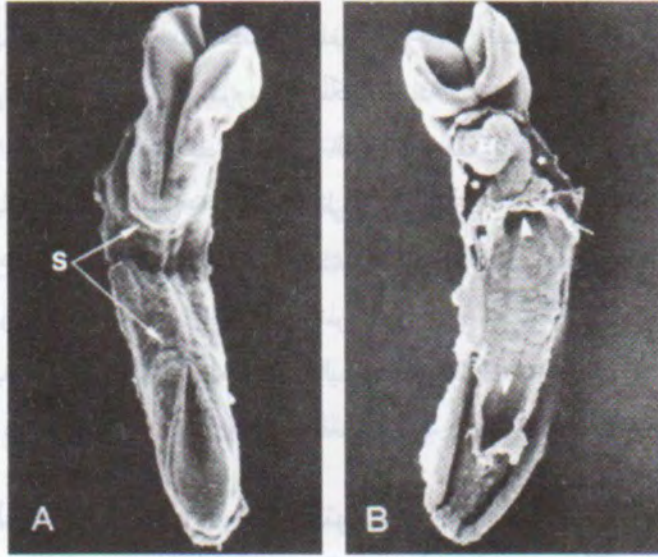
(الشكل 8.5ب)، ومع مزيد من التطور تغلف اللوحاءان السمعتان وتكوّنان الحويصلين الأذنين اللذين يتطوران إلى نسج ضرورية لتشكيل حاسة السمع والمحافظة على التوازن (انظر الفصل 16)، وفي الوقت ذاته تقريباً تظهر اللوحاءان العدسيتان اللتان تغلفان وتكونان العدستين العينيتين خلال الأسبوع الخامس (انظر الفصل 17).

وبعبارات عامة: تُنشئ الطبقة الإنتاشية الأديمية الظاهرة أعضاء ونسجاً تحافظ على التماس مع العالم الخارجي: (آ) الجهاز العصبي المركزي (ب) الجهاز العصبي المحيطي (ج) الظهارة الحسية للأذن والأنف والعين (د) البشرة أو الجلد بما في ذلك الشعر والأظفار. وبالإضافة إلى ذلك تنشئ الغدد تحت الجلد والغدد الثديية والغدة النخامية وميناء الأسنان.

مُشتقّات الطبقة الإنتاشية الأديمية المتوسطة

Derivatives of the Mesodermal Germ Layer

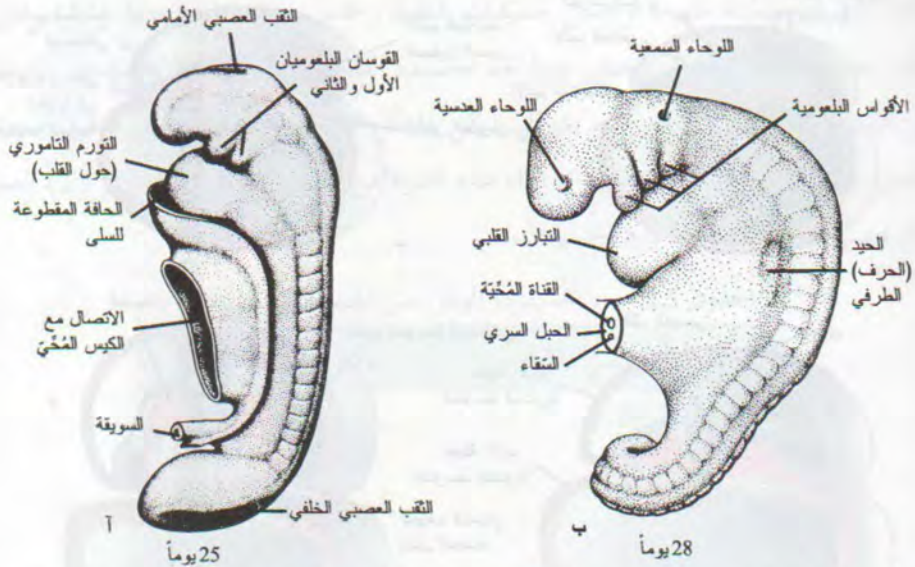
تشكل خلايا الطبقة الإنتاشية الأديمية المتوسطة في البدء، طبقة صفيحية رقيقة من نسج ذي حبكة رخوة في جانبي الخط المتوسط (الشكل 9.5آ)، وتتكاثر في جميع الحالات الخلايا القريبة من الخط المتوسط وتشكل صفيحة متشخنة من النسج تعرف باسم الأديم المتوسط المجاور للمحور في حوالي اليوم السابع عشر (الشكل 9.5ب)، وكلما اتجهنا وحشياً فإن طبقة الأديم المتوسط تبقى رقيقة وتسمى الصفيحة الجانبية. ومع ظهور الأجواف الخلوية الداخلية والتحامها في الصفيحة الجانبية ينقسم هذا النسيج إلى طبقتين (الشكل 9.5ب وج) هما: (آ) طبقة متمادية من الأديم المتوسط المغطي للسلى وتسمى طبقة الأديم المتوسط الجدارية أو الجسدية، (ب) طبقة متمادية مع الأديم المتوسط المغطي للكيس المُحيّ تعرف باسم طبقة الأديم المتوسط الحشوية (الشكل 9.5ج ود والشكل 5.10). وتبطن هاتان الطبقتان معاً جوفاً حديث التشكل هو الجوف الجنيني الداخلي المتمادي مع الجوف خارج الجنيني في جانبي الجنين. وأما الأديم المتوسط الوسطاني فيتصل بالأديم المتوسط المجاور للمحور وبالصفيحة الجانبية (الشكل 9.5ب ود والشكل 10.5).



الشكل 6.5: منظران A. ظهري وB بطني لجنين الفأر (اليوم 22 تقريباً لجنين بشري)، في المنظر A: تنغلق الميزابة العصبية في الاتجاهين الرأسي والذنبسي وتتخوصر بأزواج من الحُسَيْدَات (S) somite، وفي المنظر B. يُظهِرُ الجنين ذاته تُشكِّلُ الأنبوب المعوي مع بوابات معوية أمامية وخلفية (رؤوس الأسهم)، القلب (H) في الجوف التاموري (حول القلبي) (النجوم) والحجاب المستعرض (السهم) ويمثل بداية الحجاب (انظر الفصل 11) وتبقى الثنيتان العصبيتان مفتوحتين وتكشفان منطقتي مقدم الدماغ والدماغ المتوسط.



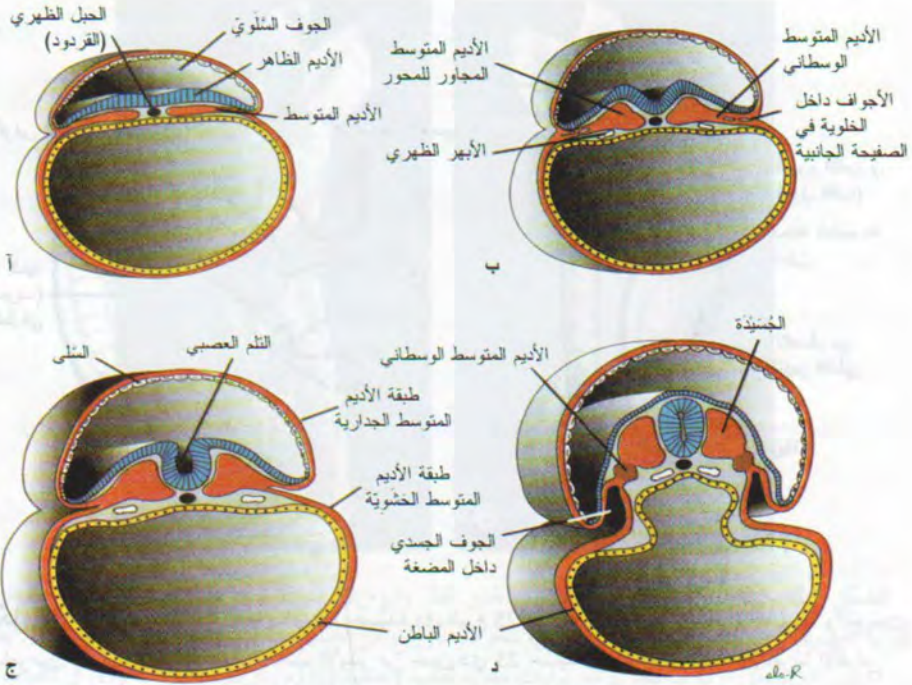
الشكل 7.5: جنين ذو 12-13 حُسَيْدَة (في اليوم 23 تقريباً) والجنين ضمن كيسه السَّلَوِيّ ويتصل بالمشيمة بسويقة الاتصال، لاحظ الزغابات المشيمية الجيدة التطور.



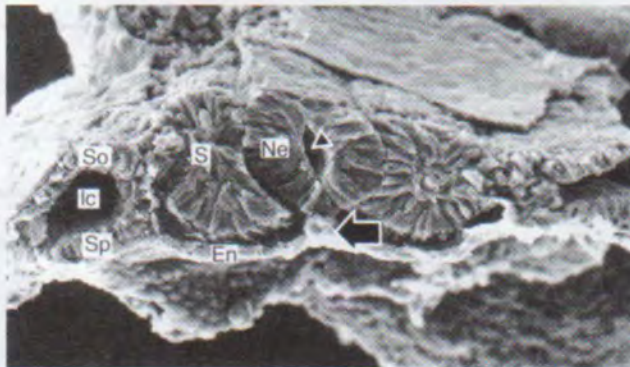
الشكل 8.5: أ. منظر جانبي لجنين ذي 14 جُسَيْدَة (في اليوم 25 تقريباً) لاحظ تبارز المنطقة التامورية والقوسين البلعوميين الأول والثاني. ب. الجانب الأيسر من جنين ذي 25 جُسَيْدَة وتشاهد في اليوم 28 تقريباً الأقواس البلعومية الثلاثة الأولى واللوحة العينية واللوحة السمعية.

الأديم المتوسط المجاور للمحور PARAXIAL MESODERM

يتعضى الأديم المتوسط المجاور للمحور مع بداية الأسبوع الثالث على شكل قطع تعرف باسم القُسيمات الجسدية التي تظهر أولاً في المنطقة الرأسية من الجنين، ويستمر تكوينها رأسياً ذنبياً، ويشتمل كل قُسيم جسدي على خلايا أديمية متوسطة تترتب بصورة دوامات متراكزة حول مركز الوحدة. وترتبط هذه القسيمات في منطقة الرأس مع قطع من الصفيحات العصبية لتشكيل القسيمات العصبية وتسهم في تكوين اللحم المتوسط للرأس (انظر الفصل 15). ويزداد التعضي تقدماً ليشكل الجُسَيْدات انطلاقاً من المنطقة القذالية باتجاه المنطقة الذنبية. وينشأ أول زوج من الجُسَيْدات في المنطقة القذالية من الجنين في حوالي اليوم العشرين من التطور. وتظهر بعد ذلك جسيمات جديدة متتالية بالاتجاه الرأسي الذنبية وبمعدل ثلاثة أزواج يومياً حتى نهاية الأسبوع الخامس حيث يوجد 42-44 زوجاً من الجُسَيْدات (الأشكال: 3.5 و 5.5 و 8.5)، منها أربع جُسَيْدات قذالية وثمانية جسيمات رقبية



الشكل 9.5: مقطع مستعرض يظهر تطور الطبقة الإنتاشية الأديمية المتوسطة. آ. اليوم 17، ب. اليوم 19 ج. اليوم 20 د. اليوم 21. ينشأ عن الصفيفة الأديمية المتوسطة الرقيقة الأديم المتوسط المجاور للمحور (الجُسَيْدَات المستقبليّة)، والأديم المتوسط الوسطاني (الوحدات الإفرازية في المستقبل)، والصفيفة الجانبية التي تنقسم إلى طبقتين إحداهما جدارية والأخرى حشوية تبطن الجوف الجنيني الداخلي.



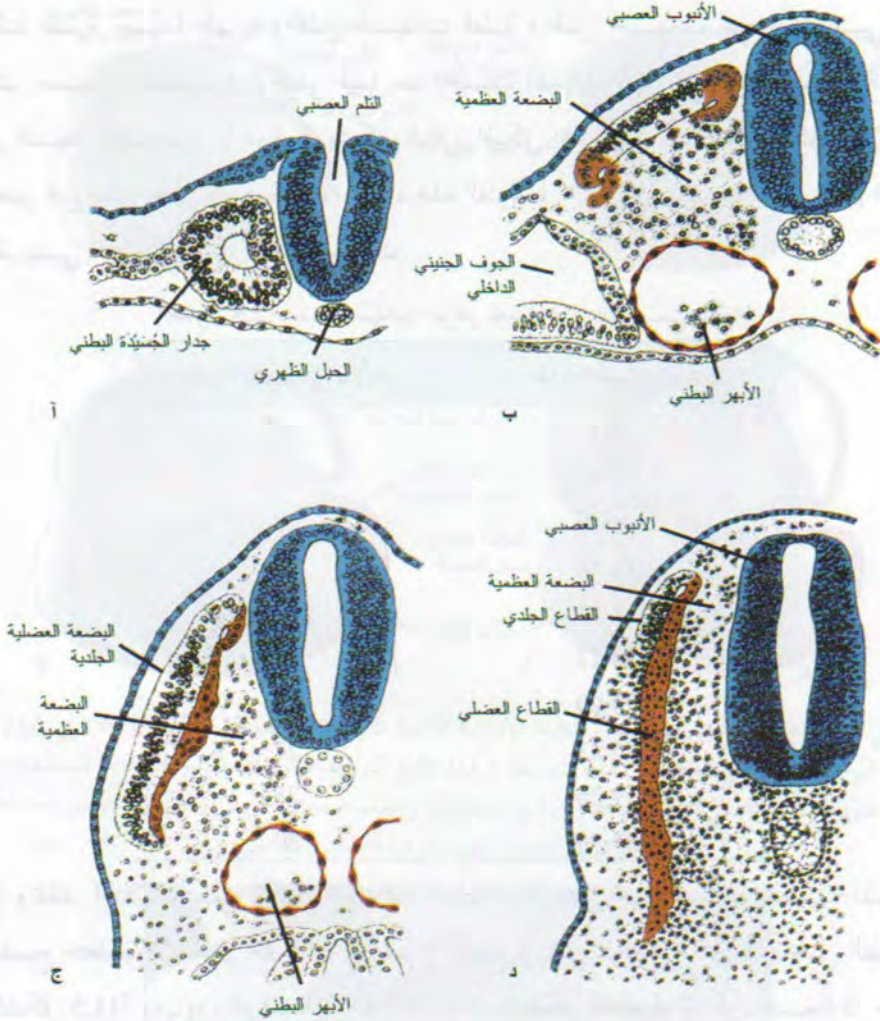
الشكل 10.5: المقاطع المستعرضة عبر الجُسَيْدَات الرقبية لأجنة الفأر (تقريباً 21 يوماً بشرياً) كما تشاهد في المجهر الإلكتروني التفرسي؛ السهم: الحبل الظهري أو القردود؛ رأس السهم: القناة العصبية؛ En: الأديم الباطن؛ IC: الجوف الجنيني الداخلي؛ Ne: الأديم الظاهر العصبي؛ S: الجُسَيْدَة؛ So: الأديم المتوسط الجسدي؛ Sp: الأديم المتوسط الحشويّ.

واثنتا عشرة جُسَيْدَة ظهرية وخمس جسيديات قطنية وخمس جسيديات عجزية وثمانسي إلى عشر جسيديات عصعصية. وتختفي فيما بعد الجُسَيْدَة القذالية الأولى وبقية الجسيديات الخمسة إلى السبعة العصعصية الأخيرة ثم يشكل الباقي الهيكل المحوري (انظر الفصل الثامن)، ويتم التعبير عن عمر الجنين بعدد جسيدياته أثناء هذه الفترة من النماء. ويظهر (الجدول 2.5) العمر التقريبي للجنين بحسب عدد الجُسَيْدات.

الجدول 2.5: عدد الجُسَيْدات الموافق لعمر الجنين التقريبي بالأيام

| عدد الجُسَيْدات | العمر التقريبي بالأيام |
|-----------------|------------------------|
| 4-1 | 20 |
| 7-4 | 21 |
| 10-7 | 22 |
| 13-10 | 23 |
| 17-13 | 24 |
| 20-17 | 25 |
| 23-20 | 26 |
| 26-23 | 27 |
| 29-26 | 28 |
| 35-34 | 30 |

وتفقد الخلايا التي تكون الجدران البطنية والوسطى من الجُسَيْدَة تعضيها المتراص وتصبح متعددة الأشكال مع بداية الأسبوع الرابع وتنتقل بموضعها لتحيط بالحبل الظهري (الشكل 11.5 أ و ب)، وتعرف هذه الخلايا إجمالاً بالبَضْعَة العظمية، وتكوّن نسيجاً ذا حبة رخوة هو اللَّحْمَة المتوسطة. وتحيط بالنخاع والحبل الظهري لتكوين العمود الفقري (انظر الفصل 8)، وتهاجر الخلايا الموجودة في الموضع الظهري الجانبي من الجُسَيْدَة أيضاً كطلائع لعضلات الأطراف وجدار الجسم (الشكل 11.5 ب)، وبعد هجرة هذه الخلايا العضلية وخلايا البضعة العظمية، تتكاثر الخلايا الموجودة في الموضع الظهري الإنسي من الجُسَيْدَة ثم تهاجر بالاتجاه البطنني من الجانب البطنني للظهارة الظهرية من الجُسَيْدَة لتشكيل طبقة جديدة تدعى الميوتوم Myotome (أو البضعة العضلية)، (الشكل 11.5 ب و ج)، ويكوّن ما



الشكل 11.5: مراحل تطور الجُسَيْدَات آ. تترتب خلايا الأديم المتوسط حول الجوف الصغير. ب. تفقد خلايا الجدر البطنية والإنسية للجسيدات ترتيبها الظهاري وتهاجر باتجاه الحبل الظهري وتولف هذه الخلايا إجمالاً البضعة العظمية، وأما خلايا الجزء الظهري الجانبي فتهاجر كطليعة لعضلات الأطراف وجدار الجسم. وأما الخلايا الظهرية الإنسية فتهاجر تحت الظهارة الظهرية المتبقية من الجُسَيْدَة لتكوين القطاع العضلي (الميوتوم). ج. خلايا تَكُون البضعة العضلية وتستمر لتمتد تحت الظهارة الظهرية. لا بعد الامتداد البطني للبضعة العضلية تفقد خلايا القطاع الجلدي شكلها الظهاري البشري وتنتشر خارجياً تحت الأديم الظاهر المغطي لتكوين الأدمة desmis.

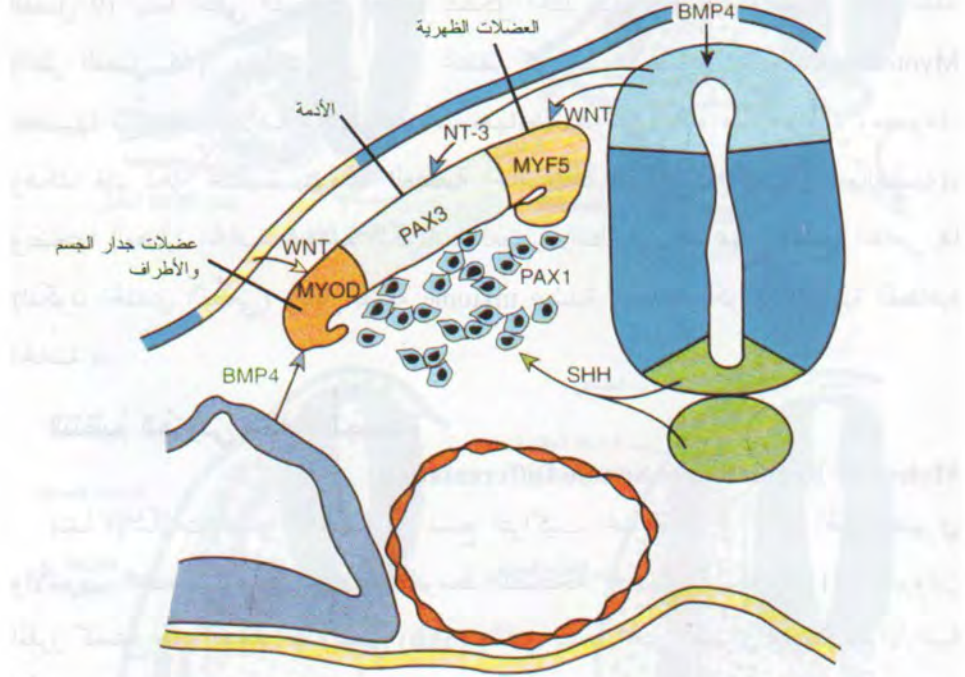
تبقى من الظهارة الظهرية ما يعرف بالبضعة الجلدية (الشكل 11.5 ج). ويترتب كل ميوتوم Myotome منها قِطْعاً للمساهمة في تأليف عضلات الظهر (عضلات فوق المحور، انظر الفصل 9) بينما تختفي الصفات الجلدية لتشكّل الجلد ببشرته وأدمته والنسيج تحت الجلد (انظر الفصل 18). والأكثر من ذلك تحتفظ كل بَضْعَة عضلية أو جلدية Myotome بتعصيبها من قطعنها الأصلية التي نشأت عنها ولا عبرة في اتجاه هجرة الخلية ومصيرها. وهكذا فإنّ لكل جُسَيْدَة **بضعتها العظمية** الخاصة بها (المكونات الغضروفية والعظمية)، وبضعتها العضلية الخاصة (مقدمة المكونات العضلية القطعية) و**قطاعها الجلدي** الخاص بها (المكون الجلدي القطعي) ولكل بَضْعَة myotome عضلية وجلدية مكوناته العصبية القطاعية الخاصة به.

التنظيمُ الجُزئِيُّ لتمييزِ الجُسَيْدَة

Molecular Regulation of Somite Differentiation

تنشأ الإشارات لتمييز الجُسَيْدَة من نسيج التراكيب المجاورة بما في ذلك الحبل الظهرية والأنبوب العصبي والجلد والأديم المتوسط للصفحة الجانبية (الشكل 12.5). والبروتين المفرز كمنتج لجين **القَنْفَة الصَّوْتِي (Shh)** والذي ينتجه الحبل الظهرية والصفحة الأرضية للأنبوب العصبي الذي يحرض البروتين البطني الإنسي للجسيدة ليصبح البضعة العظمية. وحالما يحدث التحريض تعبّر خلايا البضعة العظمية بعامل الانتساخ **PAX1** والذي يطلق شلال الجينات المكونة للغضروف والعظم لتشكيل الفقرات. ويتم تنظيم تعبير **PAX3** بواسطة البروتينات **WNT** التي تنتج من الأنبوب العصبي الظهرية، ويحدّد البضعة الجلدية العضلية من الجُسَيْدَة، وتستهدف البروتينات **WNT** التي تنتج من الأنبوب العصبي الظهرية أيضاً القسم الظهرية الإنسي من الجُسَيْدَة وتدفعها لبدء تعبير الجين الخاص بالعضلات **MYF5** وتصبح العضلات الظهرية. ويقوم التأثير المتبادل بين البروتين المثبط **BMP-4** (ومن المحتمل **FGFs**) من الأديم المتوسط للصفحة الجانبية وتنشيط منتجات **WNT** من الجلد بتوجيه القسم الظهرية الوحشي من الجُسَيْدَة للتعبير بجين آخر خاص بالعضلات هو **MYOD** وتكوين عضلات الأطراف وجدار الجسم. وأما القسم المتوسط من الظهارة

الظهرية للحسيدة فيُوجّه بفعل النيوروتروفين 3 (NT-3) الذي يفرز من المنطقة الظهرية للأنبوب العصبي لتكوين الأدمة.

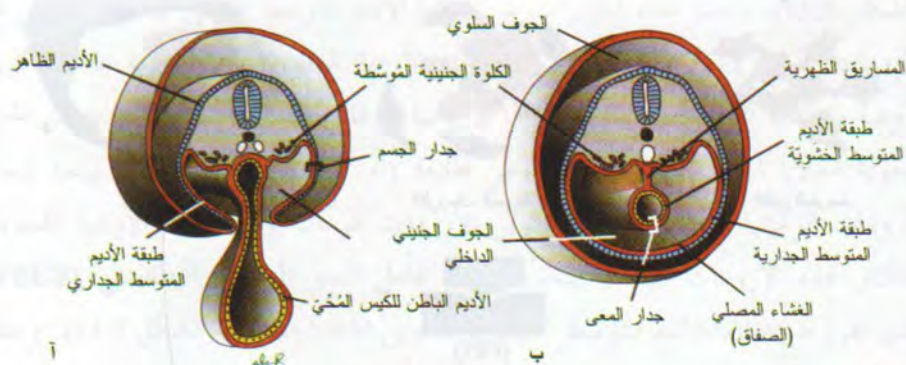


الشكل 12.5: طُرز تعبير expression الجينات التي تنظم تمايز الحُسَيْدَة. يُفرز تعبير القنفذ الصوتي (SHH) بواسطة الحبل الظهرية والصفحة الأرضية للأنبوب العصبي وهو الذي يسبب قيام الجزء البطني من الحُسَيْدَة بتشكيل البضعة العظمية ويعبر عن PAX1، الذي يضبط بدوره التكوين الغضروفي والتكون الفقري. وتفعّل بروتينات WNT الآتية من الأنبوب العصبي الظهرية PAX3 الذي يحدد البضعة الجلدية العضلية. وتوجه بروتينات WNT كذلك الجزء الظهرية الإنسي من الحُسَيْدَة لتكوين العضلات الظهرية وظهور تعبير الجين الخاص بالعضلات MYF5. ويُوجّه الجزء الظهرية المتوسط من الحُسَيْدَة ليكون الجلد بواسطة النيوروتروفين 3 (NT-3)، الذي يتم تعبيره بواسطة الأنبوب العصبي الظهرية. وتشتق العضلات تحت المحور (الأطراف وجدار الجسم) من القسم الظهرية الجانبي من الحُسَيْدَة تحت تأثير مضاعف من تنشيط بروتينات WNT وتثبيط بروتين BMP-4 فتُنشِط أيضاً تعبير MYOD.

الأديم المتوسط الوَسْطَانِي INTERMEDIATE MESODERM

يتميز الأديم المتوسط الوَسْطَانِي الذي يتصل مؤقتاً بالأديم المتوسط المجاور للمحور مع

الصفیحة الجانیة (الشکل 9.5 و 10.5) إلى بُنى بولیة تناسلیة. وتشکل المناطق الرقیبة والصدریة العلویة بمجموعات خلویة قِطْعَیَّة (بَضْعَات کَلویة مستقبیلة) فی حین یشکل فی الاتجاه الأكثر ذنبیة كتلة نسیجیة لا قِطْعَیَّة، هی الحبل المولد للکلی، وتتطور الوحداث المفرغة للجهاز البولی والغدد التناسلیة من هذا الجزء الأدیمی المتوسط الوسطانی المفصص جزئیاً و غیر المفصص جزئیاً (انظر الفصل 14).



الشكل 13.5: آ. مقطع مستعرض عبر جنين بعمر 21 يوماً في منطقة الكلوة الجنينية المُوسَّطة، مُظهرًا طبقتي الأديم المتوسط الجدارية والحشوية وتتصل الأحواف الجنينية الداخلية مع الأحواف خارج الجنينية (الجوف المشيمائي). **ب.** المقطع في نهاية الأسبوع الرابع، ويشكل الأديم المتوسط الجداري والأديم الظاهر الذي يغطيه جدار الجسم البطني والوحشي. لاحظ الغشاء الصفافي (المصلي).

LATERAL PLATE MESODERM الأديم المتوسط الصفيحي الجانبي

ينقسم الأديم المتوسط الصفحي الجانبي إلى طبقتين جدارية وحشوية، وهما الطبقتان اللتان تحدان الجوف الجنيني الداخلي وتحيطان بالأعضاء، على التوالي (الشكل 9.5 ج ود)، (والشكلان 10.5 و 13.5 أ)، ويجتمع الأديم المتوسط من الطبقة الجدارية مع الأديم الظاهر لتشكيل جدار الجسم الوحشي والبطني. وأما الطبقة الحشوية والأديم الباطن الجنيني فيشكلان جدار المعى (الشكل 13.5 ب)، وتحيط خلايا الأديم المتوسط من الطبقة الجدارية بالجوف الجنيني الخارجي لتكون أغشية رقيقة هي الأغشية المتوسطة أو الأغشية المصلية والتي تبطن الأجواف الصفاقية والجنبية والتامورية وتفرز سائلاً مصلياً (الشكل 13.5 ب).

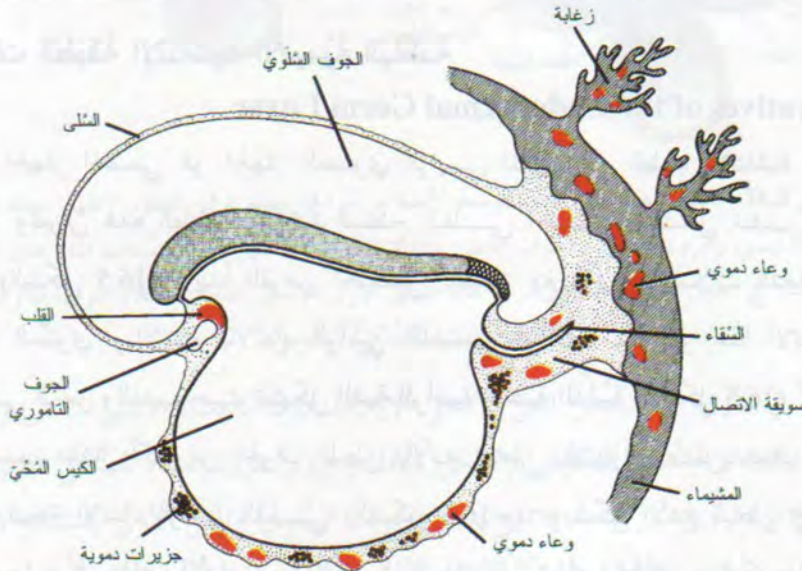
وستشكل خلايا الأدم المتوسط من الطبقة الحشوية غشاءً مصلياً رقيقاً يحيط بكل عضو (انظر الفصل 10).



الشكل 14.5: تتشكل الأوعية الدموية بطريقتين: أولاً في الأعلى حيث تنشأ الأوعية من جزيرات دموية، والثانية في الأسفل حيث تنشأ الأوعية فيها من تفرعها من أوعية موجودة. وبحسب الطريقة الأولى يرتبط عامل نمو الأرومات الليفية 2 (FGF-2). بمستقبله في الجمهرات الفرعية من خلايا الأدم المتوسط ويخضعها على تكوين أرومات الأوعية الدموية، ثم تصبح هذه الخلايا بطانية وتلتحم لتكون الأوعية تحت تأثير عامل النمو البطاني الوعائي (VEGF) الذي يؤثر عبر مستقبلين مختلفين. وأما الطريقة الثانية فتتنظم أيضاً بفعل VEGF الذي يحث على تكاثر الخلايا البطانية في النقاط التي تنمو فيها الأوعية الجديدة من أوعية موجودة أصلاً، ويحدد بناء الأوعية وتوطيدها بواسطة عامل النمو المشتق من الصفائح PDGF وعامل النمو الاستحالي الببتاتي TGF-β.

الدَّمُ والأوعية الدموية BLOOD AND BLOOD VESSELS

تتكون الأوعية الدموية بطريقتين: هما طريقة تكوّن الأوعية بحيث تنشأ هذه الأوعية من جزيرات دموية، وطريقة تشكّل الأوعية والتي تقتضي تفرعها من أوعية موجودة. تظهر الجزيرات الدموية الأولى في الأدم المتوسط محيطية بجدار الكيس المُحَيّ في الأسبوع الثالث من التطور ثم تظهر بعد ذلك التاريخ بقليل في الأدم المتوسط الصفيحي الجانبي ومناطق أخرى (الشكل 15.5)، وتنشأ هذه الجزيرات من خلايا الأدم المتوسط التي تتحرض بعامل نمو الأرومات الليفية 2 (FGF2) لتكوين أرومات الأوعية الدموية، وهي طليعة عامة لتكوين الأوعية والخلايا الدموية، إذ تُكوّن الخلايا الأرومية الوعائية الدموية الموجودة في مركز الجذر الدموية الخلايا الجذعة المولدة للدم. وهي طليعة (أم) الخلايا الدموية كلها، بينما تتمايز الأرومات الوعائية الدموية المحيطية لتكوين الأرومات الوعائية وهي طليعة الأوعية الدموية. وتتكاثر هذه الأرومات الوعائية بتحريض من عامل النمو الوعائي البطاني (VEGF) الذي يفرز من خلايا الأدم المتوسط المحيط بها لتكوين الخلايا البطانية (الشكل 14.5). وينظم هذا العامل بذاته اندماج هذه الخلايا البطانية في الأوعية الدموية الابتدائية الأولى.



الشكل 15.5: تشكّل الأوعية الدموية الجنينية الخارجية في الزغابات والمشيماء وسويقة الاتصال وجدار الكيس المُحَيّ في جنين قبل الجسدي في اليوم 19 تقريباً.

وحالما تتوطد عملية التكوين الوعائي يتكون سرير وعائي أوّلي بالإضافة إلى التخليق الوعائي بعملية التشعب التكويني الوعائي الحديد من الأوعية الموجودة (الشكل 14.5) ويتوسط هذه العملية عامل النمو الوعائي البطاني VEGF، الذي يحرض على تكاثر الخلايا البطانية في النقاط التي تتكون فيها أوعية جديدة. ويقع نضج الأوعية وإطرازها الحديد تحت تأثير عوامل نمو أخرى. بما في ذلك عامل النمو المشتق من الصفائح (PDGF) وعامل النمو الاستحالي البائي (TGF- β) حتى يتوطد النموذج الوعائي لدى البالغين. تنشأ الخلايا الدموية الأولى في جزيرات دموية في الكيس المحي كما ذكر سابقاً ولكنها تكون جمهرة خلوية انتقالية. وتنشأ الخلايا الجذعة المولدة للدم والنهائية من الأدم المتوسط المحيط بالأهر في الموضع المسمى منطقة الأهر - الغدة التناسلية - الكلوة الجنينية الموسطة (AGM)، وتستعمر هذه الخلايا الكبد الذي يصبح العضو الرئيسي المولد للدم لدى الجنين، ثم تستعمر الخلايا الجذعة الموجودة في الكبد نقي العظم الذي يصبح النسيج النهائي لتكوين الدم.

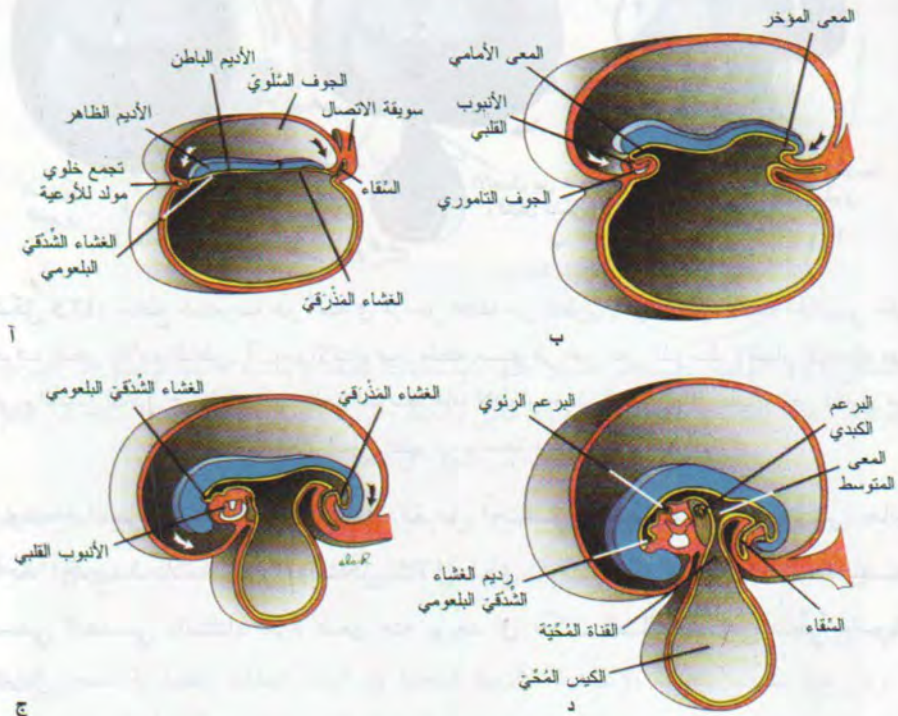
مشتقات الطبقة الإنتاشية الأديمية الباطنة

Derivatives of the Endodermal Germ Layer

إنّ الجهاز الهضمي هو الجهاز العضوي الرئيسي المشتق من الطبقة الإنتاشية الأديمية الباطنة. وتفرش هذه الطبقة الإنتاشية السطح البطني الجنيني وتشكل سقف الكيس المحي (الشكل 16.5). يبدأ القرص الجنيني بالتبارز مع نماء الحويصلات الدماغية في الجوف السّلوي وبالانشاء بالاتجاه الرأسي الذنبي. وأكثر ما يظهر هذا الانشاء في منطقتي الرأس والذنوب حيث تتشكل الثنية الرأسية والثنية الذنبية (الشكل 16.5).

ويستمر مقدار أكبر من الجوف البطن بالأدم الباطن بالاندرج ضمن جوف الجنين الخاص نتيجة الانشاء الرأسي الذنبي (الشكل 16.5 ج). ويشكل الأدم الباطن في الجزء الأمامي ما يعرف بالمعي الأمامي، ويشكل في المنطقة الذنبية المعى الخلفي ويشكل ما بينهما المعى المتوسط الذي يتصل مؤقتاً بالكيس المحي بواسطة السويقة العريضة المعروفة بالقناة

المُحِيَّة (الشكل 16.5د) وتبدأ هذه القناة عريضة ثم تضيق مع تقدم نمو الجنين وتصبح طويلة أيضاً (الشكل 16.5د، 17.5ب والشكل 20.5).



الشكل 16.5: مقطع سهمي في الخط المتوسط لأجنة من مراحل متفاوتة من التطور لإظهار حالة الانشاء الرأسي الذنبسي وأثره على وضع الجوف المبطن بالأديم الباطن. آ. جنين قبل الجُسَيْدَات ب. جنين ذو سبع جسيدات. ج. جنين ذو 14 جُسَيْدَة د. في نهاية الشهر الأول. لاحظ تجمعات الخلايا المولدة للأوعية فيما يتعلق بالغشاء الشَّدَقِيّ البلعومي.

ويتم في النهاية الرأسية من المعى الأمامي الارتباط مؤقتاً بالغشاء الأديمي الباطن والظاهر المسمى بالغشاء الشَّدَقِيّ البلعومي (الشكل 16.5 آ وج) ويتمزق الغشاء الشَّدَقِيّ البلعومي في الأسبوع الرابع ويؤسس فتحة للاتصال بين الجوف السُلَوِيّ والمعى الأولي (الشكل 16.5د) وينتهي المعى الخلفي مؤقتاً في الغشاء الأديمي الظاهر والباطن المسمى بالغشاء المنزقيّ (الشكل 16.5ج)، والذي يتمزق في الأسبوع السابع مكوناً فتحة الشرج.

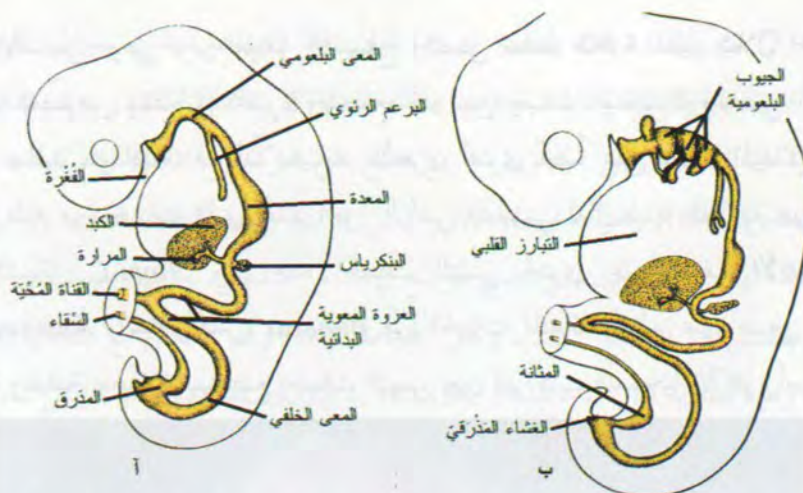


الشكل 17.5: مقاطع مستعرضة عبر أجنة في مراحل مختلفة من التطور لإظهار تأثير الانثناء الجانبي على الجوف المبطن بالأديم الباطن. أ. بدء الانثناء ب. مقطع مستعرض عبر المعى المتوسط لإظهار الاتصال بين المعى والكيس المُحِّي ج. مقطع تحت المعى المتوسط تماماً لإظهار جدار البطن المغلق بطنياً والمعى المتدلي من جدار البطن الظهري بواسطة مساريقه.

ونتيجة للنمو السريع للحشيدات فإنَّ القرص الجنيني المسطح في البداية ينثني جانبياً ويأخذ الجنين شكلاً مستديراً (الشكل 17.5). وفي الوقت ذاته يتكون الجدار الجنيني الجسمي البطني باستثناء جزء صغير منه يوجد في مكان اتصاله بالكيس المُحِّي وسويقة الاتصال.

وحالما يتشكل كلٌّ من المعى الأمامي والخلفي يبقى المعى المتوسط باتصال مع الكيس المُحِّي ويكون هذا الاتصال في البدء واسعاً (الشكل 17.5 أ) ولكن نتيجة انثناء الجسد يصبح تدريجياً متطاولاً وضيقاً لتشكل القناة المُحِّيَّة (الشكل 17.5 ب و 18.5)، وفقط فيما بعد، عندما تنسد القناة المُحِّيَّة يفقد المعى المتوسط اتصاله من الجوف الأصلي المبطن بالأديم الباطن ويأخذ موضعه الحر في الجوف البطني (الشكل 17.5 ج).

ومن النتائج المهمة الأخرى للانثناءين الرأسي الذنبي والجانبي الاندماج الجزئي للسَّقاء في جسم الجنين حيث يشكل المَذْرَق cloaca (الشكل 18.5 أ). ويبقى الجزء القاصي من السَّقاء في سويقة الاتصال. وفي الأسبوع الخامس تتحدد قناة الكيس المُحِّي والسَّقاء والأوعية السرية في منطقة الحلقة السرية (الأشكال 18.5 و 19.5 و 15.6).



الشكل 18.5: مقاطع سهمية عبر جنينين يظهران مشتقات الطبقة الإنتاشية الأدمية الباطنة. أ. الجيوب البلعومية، البطانة الظهارية للبراعم الرئوية والرغامى والكبد والمرارة والبنكرياس ب. تشتق المثانة من المذرق cloaca وفي هذه المرحلة من التطور في اتصال مفتوح مع السقاء.

وعند البشر يكون الكيس المَحَيَّ أثارياً وله دور تغذوي في المراحل الباكرة من التطور فقط في الحالات كلها (الشكل 20.5) وأما في الشهر الثاني من التطور فيقع في الجوف المشيمائي (الشكل 21.5).

ومن هنا تشكل الطبقة الإنتاشية الأدمية الباطنة في البدء البطانة الظهارية للمعوي البدائي والأجزاء الجنينية الداخلية من السقاء والقناة المَحَيَّة (الشكل 18.5) وينشأ مع تقدم التطور عنه: (أ) البطانة الظهارية للجهاز التنفسي؛ (ب) متن الغدة الدرقية والدريقات والكبد والبنكرياس (انظر الفصلين 13 و15)؛ (ج) السدى الشبكي للوزات والتموس؛ (د) البطانة الظهارية للمثانة والإحليل (انظر الفصل 14)؛ (هـ) الظهارة البطانية للجوف الطبلي والأنبوب السمع (انظر الفصل 16).

تَمَيُّطُ المحورِ الأماميِّ الخلفيِّ: التنظيمُ بالجيناتِ المتماثلةِ الميدانِ البروتينيِّ الدَّنَويِّ

Patterning of the Anteroposterior Axis: Regulation by Homeobox Genes

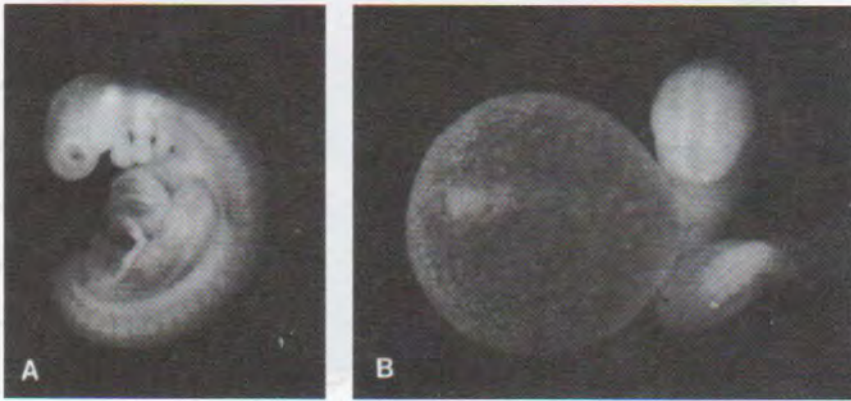
تعرف هذه الجينات بميدانها البروتيني الدناوي DNA التماثل والارتباط الدناوي

DNA الأساسي. وهي ترمز لعوامل الانتساخ والتي تنشط ظاهرة تنظيم شلال الجينات كتقسيم الفصوص وتشكيل المحور، ويتجمع كثير من جينات الميدان البروتيني المتماثل بصورة عناقيد متجانسة، مع أن الجينات الأخرى تحتوي أيضاً على الميدان المتماثل. وإنّ التجمع الهام من الجينات الذي يحدد المحور الرأسي الذنبى لدى ذبابة الفاكهة هو معقد الجين المتماثل *Hom-C*. وإنّ هذه الجينات التي تحتوي على صنفى *الأنتينايديا Antennapedia* و*البشوراكس Bithorax* من الجينات المتماثلة تُنظّم على صبغي واحد كوحدة وظيفية. وهكذا تتوضع الجينات التي تعين التراكيب النسيجية الأكثر رأسيّة في



الشكل 19.5: جنين بشري (الطول التاجي المقعدي 9.8 مم في الأسبوع الخامس) (x 29.9)، يشبه الطرفان الأماميان المجداف.

النهاية 3' من الدنا DNA ويظهر تعبيرها أولاً، مع الجينات التي تسيطر على التعبير التطورية الخلفية المتتالية ويزيد توزيعها باتجاه النهاية 5' (الشكل 22.5). وإن هذه الجينات محفوظة في الإنسان وهي موجودة كأربع نسخ هي *HOXA* و*هوكسب HOXB* و*هوكسس HOXC* و*هوكسد HOXD* والتي تترتب وتعبّر كذلك الجينات الموجودة لدى ذبابة الفاكهة. وهكذا فإن كل تجمع يتوضع في صبغي منفصل، وترقم الجينات في كل زمرة من 1 حتى 13 (الشكل 22.5)، وتمثل الجينات ذات الرقم المتماثل مع انتمائها إلى عناقيد مختلفة زمرة نظيرية مثل: *HOXA4*, *HOXB4*, *HOXC4*, *HOXD4*. وتتماشى نماذج تعابير هذه الجينات مع الدلائل الناتجة عن التجارب "الضربة القاضية" knockout لتخليق الفأر وتدل على أن فقدان واحد أو أكثر من هذه الجينات وتدعم الفرضية بأنها تقوم بدور في التمييز الرأسي الذنبى لمشتقات الطبقات الإنتاشية الثلاثة. فمثلاً يحدث تراكم في تعبير راموز HOX في الجُسَيْدات والفقرات مع الجينات المتوضعة أكثر على الموضع 3' في كل تجمع يعبر فيه وينظم تطور القطع الأكثر رأسية (الشكل 22.5).



الشكل 20.5: A. منظر جانبي لجنين بشري ذي 28 جُسَيْدَة. إن التكوينات الخارجية الرئيسية هي الأقواس البلعومية والجُسَيْدات. لاحظ التبارز التاموري-الكبدى. B. الجنين ذاته من زاوية نظر مختلفة لبيان حجم الكيس المَحْي.

المظهر الخارجي أثناء الشهر الثاني

External Appearance During the Second Month

تصبح الخلقة الخارجية الرئيسية متمثلة بالجُسَيْدَات والأقواس البلعومية في نهاية الأسبوع الرابع عندما يحوز الجنين على 28 جُسَيْدَةً (الشكل 20.5) وعادةً ما يعبر عن عمر الجنين في هذه الحالة بعدد الجُسَيْدَات (الجدول 2.5)، ولما كان عدد الجُسَيْدَات يصبح صعباً أثناء الشهر الثاني من التطور فيشار إلى الجنين بطوله التاجي المقعدي (CRL)، ويقاس بالمليمترات (الجدول 3.5) ويتم القياس من قمة الجمجمة إلى ذروة ما بين الألتين (العصص).

الجدول 3.5: علاقة الطول التاجي المقعدي بالعمر

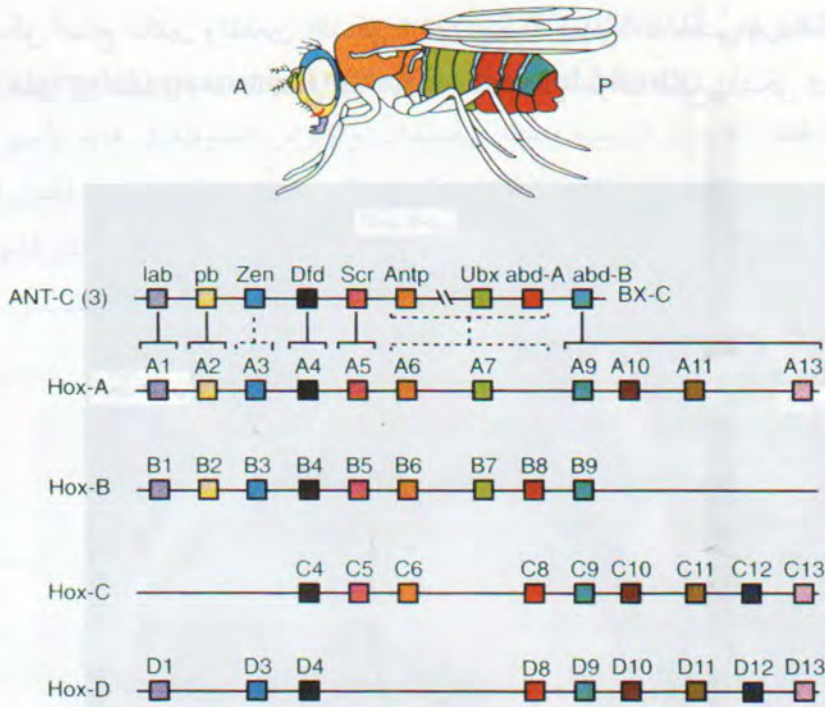
| الطول التاجي المقعدي (مم) | العمر التقريبي بالأسابيع |
|---------------------------|--------------------------|
| 8-5 | 5 |
| 14-10 | 6 |
| 22-17 | 7 |
| 30-28 | 8 |

ويتغير أثناء الشهر الثاني المنظر الخارجي للجنين بزيادة حجم الرأس وتشكل الأطراف والوجه والأذنين والأنف والعينين. ويظهر في بداية الأسبوع الخامس الطرفان الأماميان والخلفيان بصورة براعم تشبه مجذاف السفينة (الشكل 19.5). ويتوضع الأولان ظهرياً بالنسبة للتبارز التاموري على مستوى الجُسَيْدَةِ الرقبية الخامسة إلى الظهرية الأولى مما يفسر تعصيبها بالضفيرة العضدية. وأما برعما الطرفين الخلفيين فيظهرا فيما بعد بالاتجاه الذنبسي بالنسبة لوصل السويقة السرية على مستوى الجُسَيْدَات القطنية والعجزية العلوية تماماً. ومع تطور النمو تتسطح الأجزاء الإنتهائية من البرعمين ويظهر انكماش دائري يفصلهما عن القطعة الاسطوانية الأكثر دنواً واستدارة. وسرعان ما تظهر أربع أتلَام متشعبة تفصل خمس مناطق أكثر تنحناً في الجزء القاصي من البرعمين آخذة شكل الأصابع (الشكل 21.5).

تعرف هذه الأتلَام بالخطوط الشعاعية وتظهر في الكفين أولاً ثم تتلوها بفترة قصيرة تشععات القدمين حيث يسبق الطرفان العلويان بتطورهما تطور الطرفين السفليين. وأثناء

تشكل أصابع الكفين والقدمين (الشكل 23.5) يظهر انكماش ثانٍ يقسم الجزء الداني من البرعمين إلى قطعتين وعندئذ يمكن تمييز الأقسام الثلاثة من أطراف البالغ (الشكل 24.5).

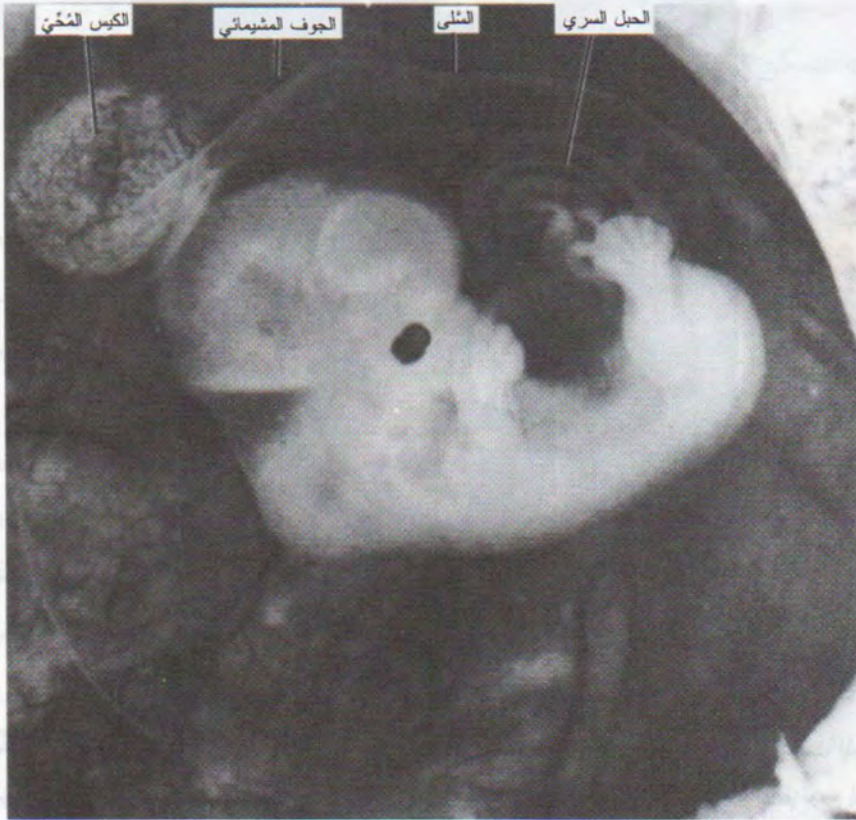




3' أمامي
باكتر
استجابة عالية لحمض الريتينويك

خلفي 5'
متأخر
استجابة منخفضة لحمض الريتينويك

الشكل 22.5: رسم يظهر ترتيب الجينات المتماثلة الميدان البروتيني الدناوي DNA، من الصنفين الأنتينابيديا (ANT-C) والبيثوراكس (Bithorax-C) في ذبابة الفاكهة والاحتفاظ بالجينات من الزمرة المتماثلة ومن الصنف ذاته لدى البشر. وتتضاعف هذه الجينات أثناء التطور وهكذا يمتلك البشر النسخ الأربعة وترتب في أربع صبغيات مختلفة. وإن التماثل بين جينات ذبابة الفاكهة والجينات البشرية الموجودة في كل تجمع قد أُشير إليها بالألوان، وتشكل الجينات ذات الرقم المتماثل ولكنها تتوضع على صبغيات مختلفة زمرة متماثلة (نظرية). وينطلق تعبير الجينات من الرأس باتجاه الذنب من الموضع 3' (التعبير الأبعد) إلى الموضع النهائي 5' (التعبير المتأخر) كما جرى بيان ذلك في رسم جنين الذباب والفأر. ويعدل حمض الريتينويك تعبير هذه الجينات مع تلك الموجودة على النهاية 3' والتي تبدو أكثر استجابة للمركب.



الشكل 23.5: جنين بشري (الطول التاجي المقعدي 21 مم، الأسبوع السابع) (4x)، فُتِحَ الكيس المشيمي لإظهار الجنين وهو في كيسه السلوي، يشاهد بوضوح الكيس المُحْي والحبل السري والأوعية في الصفيحة الكورينية من المشيمة. لاحظ حجم الرأس بالمقارنة مع حجم الجسم.



الشكل 24.5: جنين بشري (الطول التاجي المقعدي 25 مم - الأسبوع السابع إلى الثامن) فُتحت المشيماء والسلى. لاحظ حجم الرأس والعين وصيوان الأذن وأصابع القدم الواضحة التكوّن، وقد نجم تورم الحبل السري عن العرى المعوية والكيس المائي في الجوف الكوريوني المشيمائي.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

العيوب الولادية Birth Defects

تشكل معظم الأعضاء الرئيسية والأجهزة العضوية ما بين الأسبوع الثالث حتى الثامن. وتدعى هذه الفترة الحرجة بالنسبة للتطور الطبيعي بفترة تكوّن الأعضاء. وتوطد كل جمهرة خلوية جذعية بداءة كل عضو وتكون هذه التأثيرات حساسة للأذى من التأثيرات الجينية أو البيئية. وهكذا تعدّ هذه الفترة مسؤولة عن معظم العيوب الولادية التركيبية الكبيرة المحرصة فيها. وللأسف فقد تكون الأم في هذه الفترة الحرجة غير متأكدة من حملها، ولاسيما أثناء الأسبوعين الثالث والرابع المتصفين بفرط الاستعداد لحدوث العيوب فيها. ولذا لا بدّ من

أن تتجنب التأثيرات المؤذية كتدخين السجائر ومعاقرة الكحول. ولذلك لابد من فهم الأحداث الرئيسية لتكوين الأعضاء لتحديد زمن وقوع العيوب الخاصة المعرضة في ذلك الوقت لنتمكن من تحديد الأسباب الممكنة للتشوه (انظر الفصل السابع).

ملخص Summary

تتكون في الفترة الجنينية التي تمتد من الأسبوع الثالث إلى الثامن من التطور الطبقات الإنتاشية الثلاثة من الأديم الظاهر والمتوسط والباطن وينشأ عن كل طبقة نسيجها الخاص بها والأجهزة العضوية المشتقة منها ونتيجة لتكون الأعضاء تتولد معظم الأشكال الرئيسية من الجسم (الجدول 4.5).

تنشأ عن الطبقة الإنتاشية الأديمية الظاهرة النسيج والأعضاء التي تحافظ على الاتصال مع العالم الخارجي: (أ) الجهاز العصبي المركزي (ب) الجهاز العصبي المحيطي (ج) الظهارة الحسية كالأذن والأنف والعين (د) الجلد وملحقاته بما فيه الأشعار والأظفار. (هـ) الغدة النخامية والغدد الثديية والعرقية وميناء الأسنان. ويتنظم تحريض الصفيحة العصبية بتعطيل عامل النمو BMP-4. ويتعطل في الناحية الرأسية، بواسطة النوغين والكوردين والفوليستاتين التي تفرز من العقدة والحبل الظهرى والأديم المتوسط الحبلي الطليعي. ويتأثر تعطيل BMP-4 في الدماغ الخلفي ومنطقة الحبل الشوكي بواسطة WNT3a وFGF. فإذا لم يحدث التعطيل يسبب BMP-4 تحول الأديم الظاهر إلى الجلد ويجعل الأديم المتوسط متجهاً بطنياً لتشكيل الأديم المتوسط الوسطاني والصفيحة الجانبية.

إن المكونات المهمة الناشئة عن الطبقة الإنتاشية الأديمية المتوسطة هي الأديم المتوسط المجاور للمحور والوسطاني والصفيحة الجانبية. ويكون الأديم المتوسط المجاور للمحور القسيمات الجسمية التي ينشأ عنها اللحمية المتوسطة للرأس وتتعضى إلى الجسيدات في القطع الرأسية والذئبية. وتنشأ عن الجسيدات نسيج الميوتوم أو البضعة العضلية (نسيج عضلي) والبضعة العظمية (نسيج غضروفي وعظمي) والبضعة الجلدية أو القطاع الجلدي (النسيج تحت الجلد من الجلد) والتي تدعم جميعها النسيج الجسمية. وتأتي إشعارات التمايز للجسيدات من النسيج المجاورة لها والمحيط بها، بما في ذلك الحبل الظهرى والأنبوب

الجدول 4.5: ملخص الحوادث الرئيسية أثناء الفترة الجنينية

| الأيام | الجسيدات | الطول (مم) | الشكل | التخلقات النموذجية |
|--------|----------|------------|------------|--|
| 15-14 | 0 | 0.2 | A 1-5 | ظهور التلم البدائي |
| 16-18 | 0 | 0.4 | B 1-5 | يظهر تبارز الحبل الظهرى، والخلايا المكونة للدم في الكيس المَحِّي. |
| 20-19 | 0 | 2-1 | A 2-5 | ينتشر الأديم المتوسط الجنيني الداخلي تحت الأديم الظاهر الرأسي، ويستمر التلم البدائي، وتبدأ الأوعية السرية والثنتان العصبيتان بالتشكل |
| 21-20 | 4-1 | 3-2 | C و B 2-5 | ترتفع الثنتان العصبيتان الرأسيان ويتوطد التلم العصبي العميق يبدأ الجنين بالانحناء |
| 23-22 | 12-5 | 3.5-3 | B و A 5-5 | يبدأ التحام الثنتين العصبيتين في المنطقة الرأسية، وتفتح الثقبان العصبيتان الرأسية والدُّبِّيَّة على نحو عريض وواسع. يتجلى القوسان الحشويان 1 و 2. ويبدأ الأنبوب القلبي بالانحناء |
| 25-24 | 20-13 | 4.5-3 | A 8-5 | استمرار الانحناء الرأسي الذنبى، وتغلق الثقبية العصبية الرأسية أو تكون قيد الانغلاق. وتشكل الحويصلة العينية وتظهر اللوحاء البصرية. |
| 27-26 | 29-21 | 5.3-5 | B 8-5 | تغلق الثقبية العصبية الخلفية أو تكون في طور الانغلاق. |
| 30-28 | 35-30 | 6-4 | A 20-5 و B | ويظهر البرعمان الطرفيان العلويان وثلاثة أزواج من الأقواس الحشوية. |
| 35-31 | 10-7 | 19-5 | B 8-5 | يتكون القوس الحشوي الرابع ويظهر برعما الطرفين الخلفيين والحويصل البصري واللوحاء العدسية. |
| 42-36 | 14-9 | 21-5 | 19-5 | تأخذ الأطراف الأمامية منظر المجذاف وتشكل الوهدتان الأنفيتان، ويأخذ الجنين الشكل C. |
| 49-43 | 22-13 | 23-5 | 21-5 | تظهر الأتلام الشعاعية الشكل في اليدين والقدمين، ويبرز الحويصلان الدماغيان، وتشكل الأذن الخارجية من الحلزون الأذني ويبدأ الانفتاح السري. |
| 56-50 | 31-21 | 24-5 | 23-5 | يشاهد التصبغ الشبكي، وتنفصل التلام الشعاعية الأصبعية وتكون الحلمتان والأجفان يلتحم التبارزان الفكيان مع التورم الأنفي الوسطاني وتشكل الشفة العلوية، ويصبح الانفتاح السري سائداً. |
| | | | | ترداد الأطراف طولاً وتنحني عند المرفقين والركبتين وتحرر أصابع الكفين والقدمين، ويقارب الوجه الشكل البشري. ويختفي الذنب ويبقى الانفتاح السري حتى نهاية الشهر الثالث. |

العصبي والظهارة الجلدية. ويفرز الحبل الظهري وصفيحة قاع الأنبوب العصبي مادة **القنفذ الصوتي** التي تحرض تكوين البضعة العظمية، وأما بروتينات WNT التي تفرز من الأنبوب العصبي الظهري فتحث القسم الظهري الإنسي من الجُسَيْدَة لتشكيل الجهاز العضلي فوق الحور، بينما تسبب المواد BMP-4 وFGFs المفرزة من الأدم المتوسط للصفيحة الجانبية وWNTs من الظهارة الجلدية حث القسم الظهري الجانبي (الوحشي) من الجُسَيْدَة على تشكيل الأطراف والعضلات الجدارية للجسم. وأما القسم الظهري المتوسط من الجُسَيْدَة فيصبح الأدمة الجلدية تحت تأثير النيوروتروفين 3، والذي يفرز من الأنبوب العصبي الظهري (الشكل 12.5). وتنشأ عن الأدم المتوسط كذلك الجهاز الدموي الوعائي بالقلب والشرايين والأوردة والأوعية اللمفاوية وجميع الخلايا الدموية واللمفاوية. والأكثر من ذلك ينشأ عنها أيضاً الجهاز البولي التناسلي كالكلَى والغدد التناسلية (الأقنَاد) وأقنيتها (عدا المثانة). ويشتق الطحال وقشرة الغدة فوق الكلية (الكظر) أيضاً من الأدم المتوسط.

تقدم **الطبقة الإنتاشية الأديمية** الباطنة الطبقة الظهارية التي تبطن أنبوب الجهاز الهضمي وطرق الجهاز التنفسي والمثانة. وتشكل اللُحمة المتوسطة لكل من الغدة الدرقية والدريقات parathyroid والكبد والبنكرياس. وأخيراً تبطن بالظهارة الجوف الطبلي والأنبوب السمعي التي تنشأ عن الطبقة الإنتاشية الأديمية الباطنة.

ينضبط التطور الرأسي الذنبى بالجينات المتماثلة الميدان **البروتيني الدناوي** DNA. وترتب هذه الجينات (المحفوظة كحالتها في ذبابة الفاكهة) في أربع تجمعات عنقودية هي **HOXD, HOXC HOXB, HOXA**، في أربعة صبغيات مختلفة. وتضبط الجينات المتجهة نحو النهاية 3' تمايز التراكيب النسيجية الأكثر رأسيّة، بينما تضبط الجينات المتجهة نحو النهاية 5' تمايز التراكيب النسيجية الأكثر ذنبية. وهما يعملان معاً على ضبط نموذج تطور الدماغ الخلفي ومحور الجنين (الشكل 22.5).

يبدأ القرص الجنيني المسطح البدائي بالانثناء بالاتجاه الرأسي الذنبى مؤسساً الثنيتين الرأسية والذنبية ونتيجة تشكل الأجهزة العضوية والنمو السريع للجهاز العصبي المركزي. وينشئ كذلك القرص بالاتجاه المستعرض (مكوناً الثنيتين الجانبيتين) موطداً شكل الجسم المستدير، وتُحافظ على الاتصال مع الكيس المُحَيّ والمشيمة عبر القناة المُحيّة والحبل السري على التوالي.

مشاكل للحل

1. لماذا تكون فترة التكوّن المضغية من الأسبوع الثالث حتى الأسبوع الثامن هامة جداً في النماء الطبيعي وتكون حساسة أكثر لتحريض العيوب التركيبية النسيجية.

قراءات مقترحة

- Cossu G, Tajbakhsh S, Buckingham M: How is myogenesis initiated in the embryo? *Trends Genet* 12:218, 1996.
- Eichele G: Retinoids and vertebrate limb pattern formation. *Trends Genet* 5:226, 1990.
- Hanahan D: Signaling vascular morphogenesis and maintenance. *Science* 277:48, 1997.
- Jessell TM, Melton DA: Diffusible factors in vertebrate embryonic induction. *Cell* 68:257, 1992.
- Johnson RL, Laufer E, Riddle RD, Tabin C: Ectopic expression of *sonic hedgehog* alters dorsoventral patterning of somites. *Cell* 79:1165, 1994.
- Kanzler B, Foreman RK, Lebosky PA, Mallo M: BMP signaling is essential for development of skeletogenic and neurogenic cranial neural crest. *Development* 127:1095, 2000.
- Kessel M: Respecification of vertebral identities by retinoic acid. *Development* 115:487, 1992.
- Krumlauf R: *Hox* genes and pattern formation in the branchial region of the vertebrate head. *Trends Genet* 9:106, 1993.
- Krumlauf R: *Hox* genes in vertebrate development. *Cell* 78:191, 1994.
- McGinnis W, Krumlauf R: *Homeobox* genes and axial patterning. *Cell* 68:283, 1992.
- Meier T, Tam PPL: Metameric pattern development in the embryonic axis of the mouse: 1. Differentiation of the cranial segments. *Differentiation* 21:95, 1982.
- O'Rahilly R, Muller F: Bidirectional closure of the rostral neuropore. *Am J Anat* 184:259, 1989.
- Ordahl CP, Ledouarin N: Two myogenic lineages within the developing somite. *Development* 114:339, 1992.
- Risau W: Mechanisms of angiogenesis. *Nature* 386:671, 1997.
- Sadler TW: Mechanisms of neural tube closure and defects. *Ment Retard Dev Disabilities Res Rev* 4:247, 1998.
- Sasai Y, DeRobertis EM: Ectodermal patterning in vertebrate embryos. *Dev Biol* 182:5, 1997.
- Schoenwolf G, Bortier H, Vakaet L: Fate mapping the avian neural plate with quail-chick chimeras: origin of prospective median wedge cells. *J Exp Zool* 249:271, 1989.
- Slack JM: Embryonic induction. *Mech Dev* 41:91, 1993.
- Smith JL, Schoenwolf GC: Neurulation: coming to closure. *Trends Neurosci* 20:510, 1997.
- Stern HM, Brown AMC, Hauschka SD: Myogenesis in paraxial mesoderm: preferential induction by dorsal neural tube and by cells expressing Wnt-1. *Development* 121:3675, 1995.
- Streeter GL: Developmental horizons in human embryos: age group XI, 13–20 somites, and age group XII, 21–29 somites. *Contrib Embryol* 30:211, 1942.
- Streeter GL: Developmental horizons in human embryos: age group XIII, embryos 4 or 5 mm long, and age group XIV, indentation of lens vesicle. *Contrib Embryol* 31:26, 1945.
- Tam PPL, Beddington RSP: The formation of mesodermal tissues in the mouse embryo during gastrulation and early organogenesis. *Development* 99:109, 1987.
- Tam PPL, Meier S, Jacobson AG: Differentiation of the metameric pattern in the embryonic axis of the mouse: 2. Somitomeric organization of the pre-somitic mesoderm. *Differentiation* 21:109, 1982.
- Zon LI: Developmental biology of hematopoiesis. *Blood* 8:2876, 1995.

من الشهر الثالث حتى الولادة: الجنين والمشيمة

Third Month to Birth: The Fetus and Placenta

تطور الجنين Development of the Fetus

تعرف الفترة التي تبدأ من الأسبوع التاسع حتى الولادة باسم الفترة الجنينية. وتتميز بنضج النسيج والأعضاء والنمو السريع للجسم. ويشار إلى طول الجنين عادة بالطول التاجي المقعدي (CRL) (وهو ارتفاع الجلوس) أو الطول التاجي العقبى (CHL) وهنا يكون القياس من قمة الجمجمة إلى العقب (ارتفاع الوقوف). وتقاس هذه القياسات بالسنتيمترات وتتعلق بعمر الجنين بالأسابيع أو الأشهر (الجدول 1.6 ، الصفحة 138) ، ويكون نمو الطول واضحاً في الأشهر: الثالث والرابع والخامس. وأما زيادة الوزن فتلاحظ بوضوح في الشهرين الأخيرين من الحمل. تعدد مدة الحمل 280 يوماً أو أربعين أسبوعاً منذ بداية آخر طمث مدة طبيعية أو الأكثر دقة 662 يوماً أو 38 أسبوعاً بعد الإلقاح بصفة عامة. وفي المناقشات والدراسات التالية سيحتسب العمر منذ زمن الإخصاب ويعبر عنه بالأسابيع أو الأشهر.

الجدول 1.6: نمو الطول والوزن أثناء الفترة الجنينية

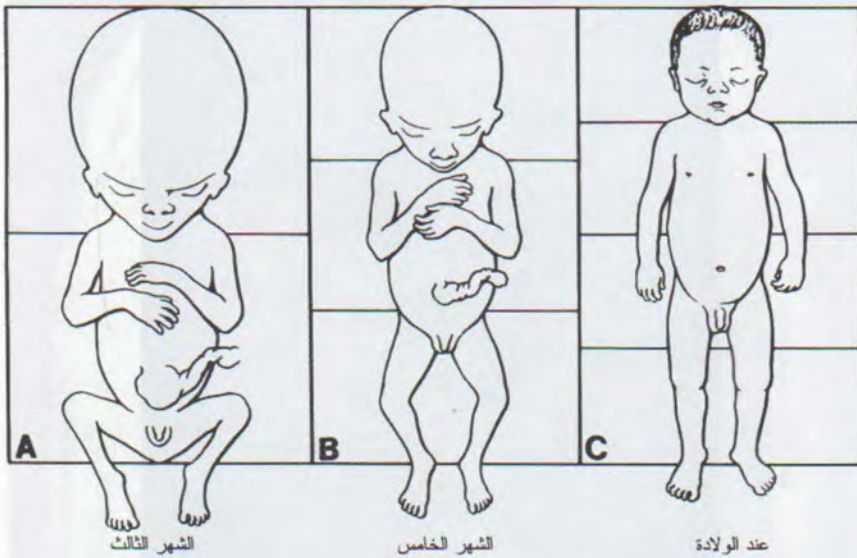
| العمر (بالأسابيع) | الطول التاجي المقعدي (سم) | الوزن (غ) |
|-------------------|---------------------------|-----------|
| 12-9 | 8-5 | 45-10 |
| 16-13 | 14-9 | 200-60 |
| 20-17 | 19-15 | 450-250 |
| 24-21 | 23-20 | 820-500 |
| 28-25 | 27-24 | 1300-900 |
| 32-29 | 30-28 | 2100-1400 |
| 36-33 | 34-31 | 2900-2200 |
| 38-37 | 36-35 | 3400-3000 |



الشكل 1.6: جنين عمره 9 أسابيع. لاحظ كبر حجم الرأس بالمقارنة مع باقي الجسم، يشاهد الكيس المائي والقناة المنيّة الطويلة في الجوف المشيمائي. لاحظ الحبل السري وانفتاق العري المعوية، وتوجد زغابات كثيرة في أحد جانبي المشيمة (المشيمة الخملية)، بينما يكون الجانب الآخر ناعماً (المشيمة الملساء).

التبدلات الشهرية MONTHLY CHANGES

إن أحد أكثر التغيرات ملاحظة أثناء الحياة الجنينية هو التباطؤ النسبي في نمو الرأس بالمقارنة مع باقي الجسم. ففي بداية الشهر الثالث يشكل الرأس نصف الطول التاجي المقعدي تقريباً (الشكل 1.6 والشكل 2.6). ويشكل الرأس مع بداية الشهر الخامس ثلث الطول التاجي العقبى، ويشكل عند الولادة ربع الطول التاجي العقبى تقريباً (الشكل 2.6). وهكذا نلاحظ مع مرور الزمن تسارع النمو الجسدي وتباطؤ النمو الرأسي.



الشكل 2.6: حجم الرأس بالمقارنة مع الجسم في المراحل المختلفة من التطور.

ويصبح الوجه أثناء الشهر الثالث أكثر مشابة للشكل البشري (الشكلان 3.6 و 4.6)، وتتجه العينان في البدء جانبياً ثم تتجه بطنياً بالنسبة لشكل الوجه. ثم تتوضع الأذنان قريبة من موضعها النهائي لها في جانبي الرأس (الشكل 3.6). ويبلغ كل من الأطراف طوله النسبي بالنسبة لباقي الجسم مع أن الأطراف السفلية تبقى أقصر قليلاً وأقل نماءً من الأطراف العلوية. وتوجد مراكز تعظم أولية في العظام الطويلة والجمجمة في الأسبوع الثاني عشر. وكذلك تتطور الأعضاء التناسلية الظاهرية في الأسبوع 12 إلى درجة يمكن فيها تعيين جنس الجنين بالفحص الخارجي (بالصدى أو فائق الصوت)، وتسبب العرى

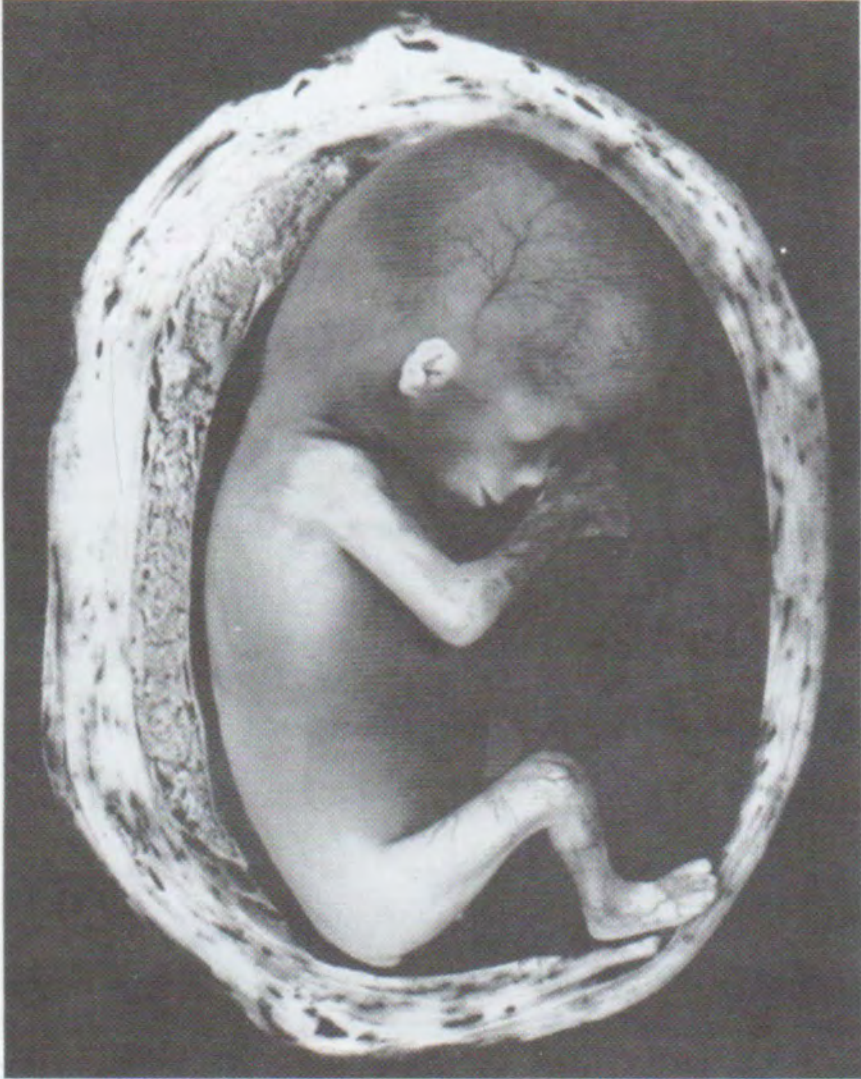
المعوية أثناء الأسبوع السادس انتباجاً كبيراً (فتقاً) في الحبل السري ولكنها تنسحب في الأسبوع الثاني عشر إلى داخل البطن، ويظهر في نهاية الشهر الثالث نشاط انعكاسي يمكن تحريضه لدى الأجنة الساقطة، مما يدل على وجود فعالية عضلية نشيطة.



الشكل 3.6: جنين بعمر 11 أسبوعاً، لا يزال الحبل السري يظهر انتباجاً في قاعدته ناجماً عن انفتاق العرى المعوية. أصابع القدمين متطورة ويمكن تمييز جنس الجنين وتفتقد جمجمة هذا الجنين الحدود المحيطية الناعمة الطبيعية.

ويتناول الجنين بسرعة أثناء الشهرين الرابع والخامس (الشكل 5.6 والجدول 1.6). ويكون طول الجنين التاجي المقعدي 15 سم تقريباً في نهاية النصف الأول من الحياة الجنينية وهو تقريباً نصف الطول الإجمالي للوليد. ويزداد وزن الجنين قليلاً أثناء هذه الفترة ويبقى

حتى نهاية الشهر الخامس أقل من 500 غ. ويتغطي الجنين بشعر ناعم، يدعى "زغب الجنين"؛ ويشاهد الحاجبان وشعر الرأس. ويمكن للأم أن تشعر بحركة الجنين أثناء الشهر الخامس.



الشكل 4.6: جنين بعمر 12 أسبوعاً في الرحم. لاحظ رقة جلد الأطراف وظهور الأوعية الدموية فيها، وللرأس جميع الخصائص البشرية، ولكن لا تزال الأذنان بدايتيتين. وتبدأ الحركة في هذا الوقت ولكن أمه لا تشعر بها.

يزداد الوزن كثيراً في النصف الثاني من الحياة الرحمية ولا سيما أثناء الشهرين والنصف الأخيرة، حيث يضاف 50% من الوزن الكامل (حوالي 3200 غ). ويصبح جلد الجنين أحمر في الشهر السادس وله منظر مجعد بسبب فقدان النسيج الضام تحت الجلد. ويواجه الجنين الذي يولد في الشهر السادس صعوبة كبيرة في البقاء حياً. ومع أن هناك عدة أجهزة قادرة على العمل الوظيفي إلا أن الجهاز التنفسي والجهاز العصبي المركزي لا يكونان متميزان بدرجة كافية، ولا يكون التنسيق بين الجهازين متوطداً جيداً. ويكون طول الجنين بين الشهر 6.5-7 حوالي 25 سم ويزن تقريباً 1100 غ. فإذا ولد في هذا الوقت فمن المحتمل أن يعيش بنسبة 90%. ويظهر (الجدول 2.6) بعض الحوادث التطورية أثناء الأشهر السبعة الأولى.



الشكل 5.6: جنين بعمر 18 أسبوعاً، يتصل بالمشيمة بحبله السري، جلد الجنين رقيق نتيجة فقدان الدهون تحت الجلد. لاحظ فِلَقَ المشيمة والسِّلَى.

ويكتسب الجنين أثناء الشهرين الأخيرين حدوداً مدورة نتيجة ترسب الدهون تحت الجلد

(الشكل 6.6)، ويتغطى الجلد في نهاية الحياة الجنينية بمادة بيضاء دهنية (الطلاء الدهني أو الجنيني) ويتألف من مواد إفرازية ناتجة عن الغدد الزهمية.



الشكل 6.6: جنين بعمر 7 أشهر، ويمكن له أن يعيش، وله استدارة محيطية واضحة نتيجة ترسب الشحوم تحت الجلد، لاحظ انفتال الحبل السري.

تكون الجمجمة في نهاية الشهر التاسع ذات محيط أكبر من جميع مقاسات محيط الجسم،

وهي حقيقة هامة تتعلق بمروره من القناة الولادية أثناء الولادة. ويتراوح وزن الجنين الطبيعي في زمن الولادة بين 3000-3400 غ. ويبلغ الطول التاجي المقعدي حوالي 39 سم ويبلغ الطول التاجي العقبى حوالي 50 سم. وتكون الخصائص الجنسية واضحة ويجب أن تكون الخصيتان في الصفن.

الجدول 2.6: تطور المستويات أثناء الحياة الجنينية

| الحادث | العمر (بالأسابيع) |
|----------------------|-------------------|
| ظهور البراعم الذوقية | 7 |
| البلع | 10 |
| الحركات التنفسية | 14-16 |
| حركات المص | 24 |
| سماع بعض الأصوات | 24-26 |
| حساسية العين للضوء* | 28 |

* يحدث تمييز بعض أنماط اللون بعد الولادة

زَمَنُ الْوَلَادَةِ TIME OF BIRTH

يقرر زمن الولادة أكثر دقة بحساب عمر الجنين 266 يوماً أو 38 أسبوعاً بعد الإلقاح (الإخصاب). ويحدث إلقاح البيضة خلال 12 ساعة من الإباضة. ويمكن أن تبقى النطاف في الجهاز التناسلي حتى مدة ستة أيام قبل الإباضة وتكون قادرة على الإخصاب. وتحدث معظم الحمل إذا حدث الجماع خلال مدة ستة أيام تنتهي يوم الإباضة. ويجب أن ترى الأم الحامل طبيب التوليد إذا فاتتها دورتان شهريتان متتاليتان. وكثيراً ما لا يمكنها في ذلك الوقت تذكر الجماع المخصب ولذلك يصعب عليها تحديد زمن الإخصاب.

يحتسبُ طبيبُ التوليد تاريخ الولادة على أساس عمر الحمل 280 يوماً أو 40 أسبوعاً منذ أول يوم لآخر فترة حيض طبيعية (LNMP)، وإذا كانت فترات الحيض لدى المرأة 28 يوماً فسيكون الحساب دقيقاً، ولكن إذا كانت الدورات الطمثية غير منتظمة فقد تحدث أخطاء جوهرية في الحساب. وقد تحدث مضاعفات إضافية إذا حدث نزف في اليوم 14 من الإخصاب نتيجة الفعالية التخريشية للكيسة الأَرِيْمِيَّة (الكيسة الجنينية) عند انغراسها في

الرحم (انظر الفصل الثالث). وليس من السهل في هذه الحالات تقدير زمن الولادة. تولد معظم الأجنة خلال فترة 10-14 يوماً من تاريخ الولادة المحتسب فإذا حدثت الولادة قبل أوأفها بكثير سميت الحالة الولادة المبكرة أو المبكرة، وإذا تأخرت عن ميعادها المقدر سميت الحالة بالإجراار أو الولادة المتجاوزة للنضج.

وقد نحتاج أحياناً إلى تقرير عمر الجنين أو الجنين الصغير وذلك بمقارنة المعطيات حول بداية الدورة الطمثية الأخيرة مع طول الجنين ووزنه وبعض الخصائص الشكلية النموذجية في شهر معين من التطور، ويمكن بذلك تقدير عمر معقول للجنين. والأداة المهمة لتقييم العمر هي الفائق الصوت الذي يمكن أن يعطي عمر الولادة بدقة 1-2 يوماً، بقياس الطول التاجي المقعدي خلال الأسابيع 7-14، وأما القياس الشائع الاستخدام بين الأسبوع 16-30 فيستخدم البعد بين العظمين الجداريين (BPD) ومُحيط الرأس والبطن وطول الفخذ. وإنَّ التقدير الدقيق لحجم الجنين وعمره أمرٌ هام في تدبير الحمل، ولاسيما إذا كان حجم حوض الأم صغيراً أو في حال وجود عيب ولادي لدى الجنين.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

وزن الولادة المنخفض Low Birth Weight

ثمة تفاوتات واسعة في طول الجنين ووزنه، ولا تتعلق هذه القيم أحياناً بعمر الجنين بالأشهر أو الأسابيع. وتحدد جميع العوامل التي تؤثر على الطول والوزن وراثياً ولكن العوامل البيئية تقوم بدور مهم في ذلك أيضاً.

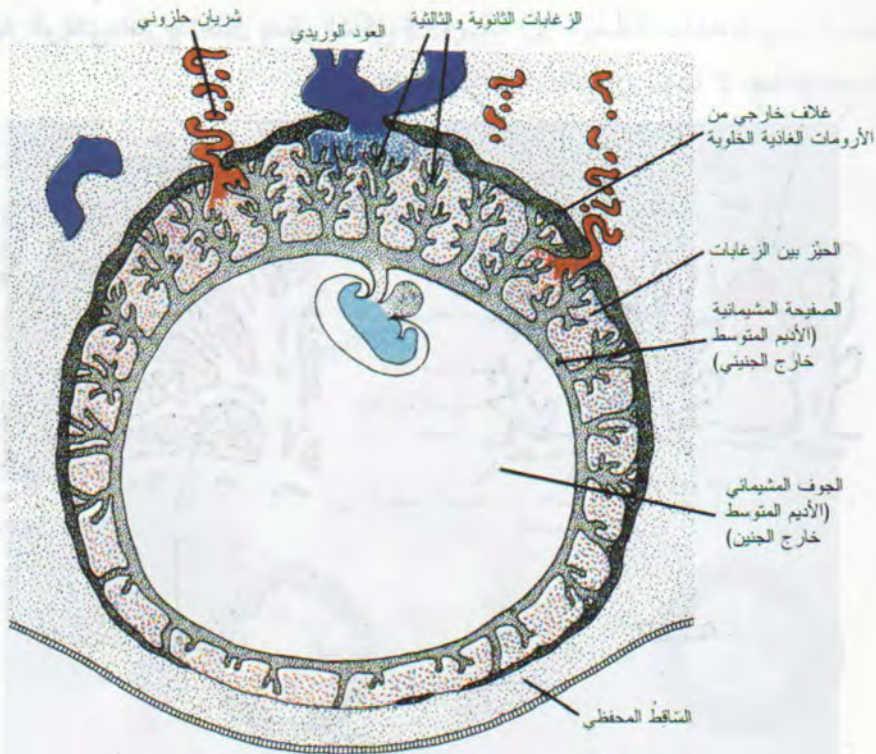
إنَّ تقييد النمو داخل الرحم (IUGR) مصطلح يطلق على الرضع الذين ينقص وزنهم عن 10% أو تحتها من وزن الولادة المقدّر لعمر حملي ما. ويوصف مثل هؤلاء الرضع على أنهم صغار بالنسبة لعمرهم. ويطلق عليهم مصطلح "صغير بالنسبة لعمر الحمل" (SGA) ويكون ذلك لسوء التغذية الجنينية أو سوء النضج. وهناك تقريباً 1 من كل 10 أطفال لديهم IUGR ويزداد عند هؤلاء اختطار حدوث العوز العصبي والتشوهات الخلقية وارتشاف العقي ونقص سكر الدم ونقص كلس الدم ومتلازمة الضائقة التنفسية (RDS). وتكون نسبة الوقوع لدى السود أعلى منها لدى البيض. وتشمل العوامل السببية: الشذوذات

الصبغية (10%)، والماسخات والعدوى الخلقية (الحصبة الألمانية والفيروسات المضخمة للخلايا وداء المقوسات والداء الزهري)، وسوء صحة الأم (كوجود فرط الضغط الشرياني والأمراض القلبية الوعائية والكلى)، والحالة التغذوية الوالدية والمستوى الاجتماعي الاقتصادي وعادة التدخين ومعايرة الكحول والأدوية الأخرى. والعوز المشيمي والولادات المتعددة (مثلاً التوائم والثلاثيات)، وإنَّ الأجنة التي تزن دون 500 غ نادراً ما تعيش، وأما ذوي الوزن بين 500-1000 غ فتعتمد حياتهم على توفر العناية اللازمة الحاذقة. وعلى أي حال فإنَّ الذين يولدون دون وزن 1000 غ ويعيشون سيعانون من تراجع عصبي شديد. وقد تولد الأجنة في تمام الحمل المقدر لها لكنها تكون صغيرة بسبب تقييد النمو داخل الرحم (IUGR) أو بسبب ولادتها المبكرة.

إنَّ عامل تحريض النمو الرئيسي أثناء التطور قبل الولادة وبعدها هو عامل النمو شبه الإنسولين I-، (IGF-I)، والذي يمتلك خصائص مولدة للانقسام والبناء. وإنَّ النسيج الجنينية التي تعبّر IGF-I والمستويات المصلية تتعلق بالنمو الجنيني، وتؤدي الطفرات في جين IGF-I إلى حدوث تقييد النمو داخل الرحم IUGR، ويستمر هذا التراجع في النمو بعد الولادة. وعلى العكس من الفترة قبل الولادة يعتمد النمو بعد الولادة على هرمون النمو (GH). ويرتبط هذا الهرمون بمستقبله (GHR) منشطاً طريق تنبغ الإشارات ومؤدياً إلى تركيب وإفرازه IGF-I. ويؤدي حدوث الطفرات في مستقبلات هرمون النمو إلى حدوث قزامة لارون المتصفة بتراجع النمو، ونقص تنسج وسط الوجه والصلبة الزرقاء وتحدد انبساط المرفق. وتظهر لدى هؤلاء المصابين حالة خفيفة من تقييد النمو داخل الرحم IUGR أو تكون غير موجودة، إذ لا يعتمد إنتاج IGF-I داخل الرحم على هرمون النمو أثناء التطور الجنيني.

الأغشية الجنينية والمشيمة Fetal Membranes and Placenta

تتزايد متطلبات الجنين للعوامل المغذية وللعوامل الأخرى مع نموه، وتسبب تبدلات رئيسية في المشيمة. وأهمها زيادة سطح المنطقة بين المكونات الأمومية والجنينية لتسهيل التبادل. وتبذل الأغشية الجنينية مع زيادة الإنتاج السلوي.

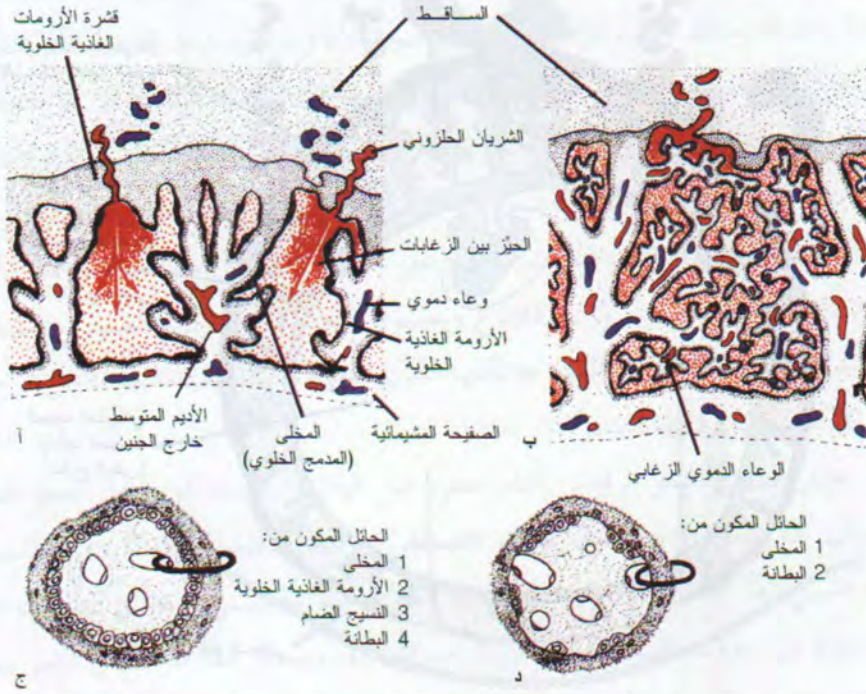


الشكل 7.6: جنين بشري في بداية الشهر الثاني من التطور. تكون الزغابات متعددة ومتطورة جيداً في القطب الجنيني، وأما في القطب المقابل فهي قليلة وضعيفة التطور.

التبدلات في الأرومة الغذائية CHANGES IN THE TROPHOBLAST

تتصف الأرومة الغذائية مع بداية الشهر الثاني بزيادة عدد الزغابات الثانوية والثالثية التي تعطي منظرًا شعاعياً (الشكل 7.6)، وتأخذ الزغابات شكل المرساة في الأديم المتوسط من الصفيفة المشيمية وتلتصق محيطياً بالغشاء الساقط الأمومي بواسطة القشرة الأرومية الخلوية الغذائية الخارجية. ويتكون سطح الزغابات من المدمج الخلوي (المخلى) متوضعاً على طبقة من الخلايا من الأرومة الغذائية الخلوية التي تغطي بدورها لباً من الأديم المتوسط الوعائي (الشكل 8.6 آ وج)، وإن الجهاز الوعائي الشعري الذي يتطور في لب الزغابة يتفرع سريعاً ليصبح بتماس مع الأوعية الشعرية للصفيفة المشيمية وسوية الاتصال وبهذا تنشأ عنها

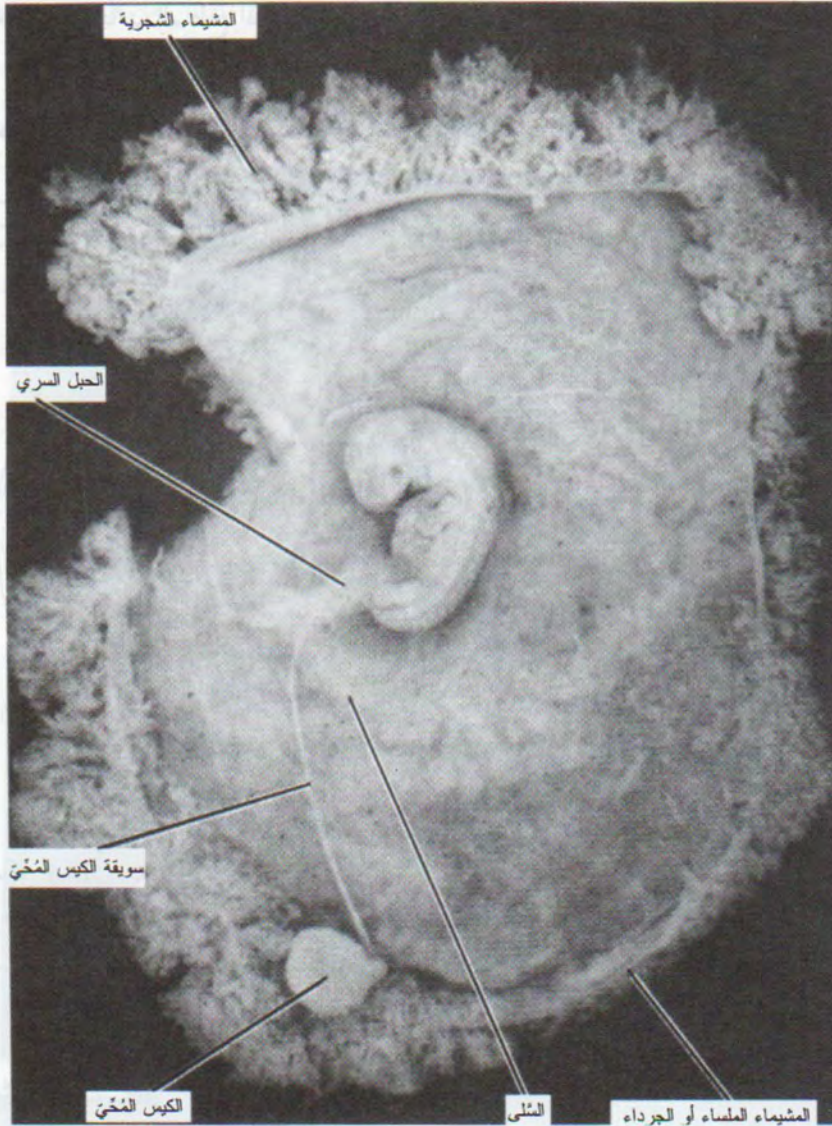
الجهاز الوعائي خارج الجنين (انظر الشكل 15.5).



الشكل 8.6: تركيب الزغابات في مراحل مختلفة من التطور، آ. يخترق الأديم المتوسط خارج الجنين أثناء الأسبوع الرابع الزغابات الجذعة باتجاه الصفيفة الساقطية. ب. يكون جدار الشعريات بتماس مباشر مع المخلى (الدمج الخلوي) أثناء الشهر الرابع، وفي كثير من الزغابات الصغيرة. ج ود. تكبير للزغابات المشاهدة في آ وب على التوالي.

وفي خلال الأشهر التالية تبرز امتدادات صغيرة متعددة من الجذعات الزغابية الموجودة لتتفرع محيطة بالأحياز الجوفية أو بين الزغابية. وتكون هذه الزغابات الجديدة التشكل بدائية في البدء (الشكل 8.6 ج)، ولكن تختفي مع بداية الشهر الرابع الخلايا الأرومية الغذائية الخلوية وبعض خلايا الأنسجة الضامة وتبقى الطبقتان المخلوية والبطنانية في جدار الأوعية الدموية الطبقتان الوحيدتان اللتان تفصلان بين دوراني الأم والجنين (الشكل 8.6 ب ود). وكثيراً ما تصبح طبقة المخلى رقيقة جداً، وكثيراً ما نجد قطعاً كبيرة تحتوي نوى متعددة متقطعة وتسقط في البرك الدموية بين الزغابية. وتعرف هذه القطع باسم **العقد المخلوية**، وتدخل دوران الأم وتتفكك دون أن تسبب ظهور أعراض. ويرتقى اختفاء خلايا الأرومات الغذائية

باستمرار من الزغابات الصغيرة إلى الكبيرة. ومع أن بعضها قد يبقى دائماً في الزغابات الكبيرة، ولكنها لا تسهم في التبادل بين الدورانين.

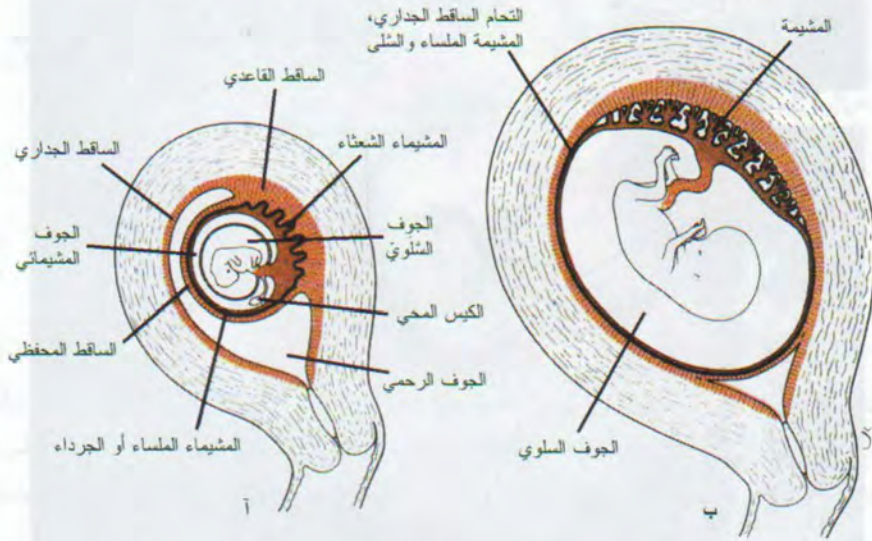


الشكل 9.6: جنين في الأسبوع السادس. فتح الكيس السُلُويّ والجوف المشيمي لكشف الجنين وملاحظة المنظر الشجري للأرومة الغذائية في القطب الجنيني على عكس الزغابات الصغيرة في القطب الجانبي للجنين وسويقة الاتصال والكيس المَحْي مع قناته الطويلة جداً.

المشيماء الشعثاء (الخملة) والساقط القاعدي

CHORION FRONDOSUM AND DECIDUA BASALIS

تغطي الزغابات السطح المشيمي بالكامل في الأسابيع الباكرة من التطور (الشكل 7.6):
وأما مع تقدم الحمل فتستمر الزغابات في القطب الجنيني بالنمو والتوسع فتنشأ عنها
المشيماء الخملية (الشعثاء أو الشجرية) بينما تتنكس الزغابات في القطب المجافي للجنين (أو
المقابل له) ويصبح هذا الجانب في الشهر الثالث معروفاً باسم المشيماء الملساء (الشكل 9.6
والشكل 10.6).



الشكل 10.6: علاقة الأغشية الجنينية بجدار الرحم آ. في نهاية الشهر الثاني. لاحظ الكيس المحي في الجوف السلوي بين السلي والكوريون. تختفي الزغابات في القطب المجافي للجنين (الكوريون أو المشيماء الملساء) ب. حدث التحام السلي (الكوريون) أي المشيماء وأمحي الجوف الرحمي بالتحام الكوريون أو المشيماء الملساء والساقط الجداري في نهاية الشهر الثالث.

وينعكس الفارق بين القطبين الجنينيين والمجافين عنه أو مقابله على تركيبة الغشاء الساقط، وهي الطبقة الوظيفية من البطانة الرحمية التي تنفصل أثناء الولادة. فالساقط فوق المشيمة الشعثاء أو الساقط القاعدي، يتألف من طبقة كثيفة من الخلايا الكبيرة هي الخلايا الساقطية، مع كمية وفيرة من الدهون والغليكوجين. وترتبط هذه الطبقة (الصفحة الساقطية) بالمشيمة

بشدة. وأما الطبقة الساقطية المحافية للجنين فتسمى بالساقط المحفظي (الشكل 10.6آ) ومع نمو الخويصلات المشيمية تصبح هذه الطبقة مشدودة ومتكسدة، ثم تصبح لاحقاً المشيماء الملساء المتماسكة مع جدار الرحم (الساقط الجداري)، في الجانب المقابل من الرحم ثم تلتحم الطبقتان (الشكل 10.6 حتى 12.6) سادة اللمعة الرحمية. وهكذا يكون الجزء الوحيد من المشيماء أو الكوريون المشارك في عمليات التبادل هو المشيماء الشعثاء والتي تشكل سوية



الشكل 11.6: جنين بعمر 19 أسبوعاً في مكانه الطبيعي من الرحم يظهر فيه الحبل السري والمشيمة، جوف الرحم وقد أمحى، يوجد في جدار الرحم كتلة نامية كبيرة هي ورم ليفي عضلي.

مع الساقط القاعدي المشيمة. وعلى نحو مماثل فإنّ التحام السّلى والكوريون يشكلان الغشاء السّلوّي المشيمي الذي يسد الجوف المشيمي (الشكل 10.6 آ وب) وهو الغشاء الذي يتمزق أثناء المخاض (مخرجاً الماء).

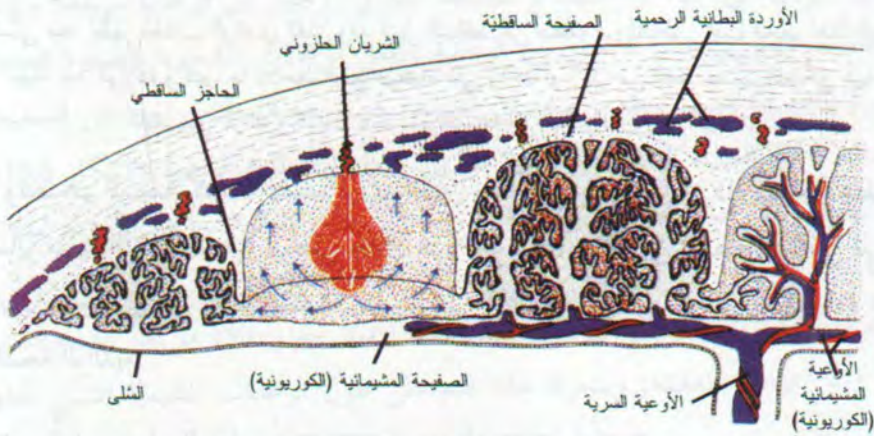
تركيب المشيمة Structure of the Placenta

تتألف المشيمة مع بداية الشهر الرابع من مكونين هما: (آ) الجزء الجنيني ويتألف من



الشكل 12.6: جنين بعمر 22 أسبوعاً في الرحم، وقد أزيلت أجزاء من جدار الرحم والسّلى لإظهار الجنين. وتشاهد الأوعية المشيمية في الخلفية تتجه نحو الحبل السري، ويلتف الحبل السري بشدة حول البطن ويرجح أنه سبب وضعية الجنين الشاذة في الرحم (الوضعية المقعدية).

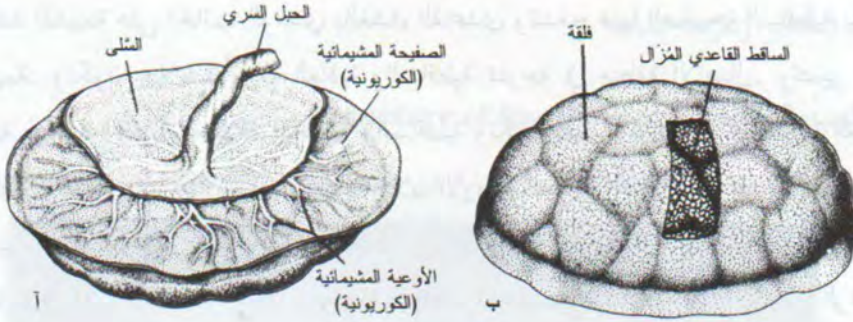
المشيماء الشعشاء و(ب) الجزء الوالدي ويتألف من الساقط القاعدي (الشكل 10.6 ب). وتتحدد المشيمة من الجانب الجنيني بالصفيحة المشيمائية (الكوريونية) (الشكل 13.6)، وتتحدد المشيمة على الجانب الوالدي بالغشاء القاعدي وتندمج فيها الصفيحة الساقطية بشدة بالمشيمة. وتكون خلايا الأرومة الغازية والساقطية ممتزجة في منطقة الاتصال. وتتميز هذه المنطقة بوجود الخلايا العملاقة الخلوية والساقطية وتكون غنية بالمواد خارج الخلايا العديمة الشكل. وتتنكس في هذا الوقت معظم خلايا الأرومة الغازية الخلوية. وتوجد الأحياز بين الزغابية التي تمتلئ بالدم الوالدي فيما بين الصفيحة المشيمية والقاعدية. وتشتق من الجَوَّات في الأرومة الغازية الخلوية وتتحدد بالمخلى الجنيني المنشأ. وتنمو الشجرة الزغابية في البحيرات الدموية بين الزغابية (الشكل 13.6 و 17.6).



الشكل 13.6: المشيمة في النصف الثاني من الحمل. الفلق مفصولة جزئياً بالحجب الساقطية (الوالدية)، ويرجع معظم الدم بين الزغابي إلى الدوران الوالدي بطريق الأوردة البطانية الرحمية. وهناك قسم بسيط يدخل الفلق المجاورة، وتتحدد الأحياز بين الزغابية بالمخلى (الدمج الخلوي).

يشكل الساقط أثناء الشهرين الرابع والخامس عدداً من الحجب الساقطية التي تتبارز في الأحياز بين الزغابية ولكنها لا تصل إلى الصفيحة المشيمية (الشكل 13.6). ولهذه الحجب لب من النسيج الوالدي ولكن سطحها مغطى بطبقة من الخلايا الخلوية ولذلك وفي جميع الأوقات تفصل الطبقة الخلوية الدم الوالدي الموجود في البحيرات بين الزغابية عن النسيج الجنيني الزغابي. وتنقسم المشيمة كنتيجة لتشكل هذه الحجب إلى عدد من الأجزاء أو

الفَلَقِ (الشكل 14.6) ولما كان الحاجز الساقطي لا يصل إلى الصفيحة المشيمية فإنه يستمر الاتصال فيما بين الأحياز الزغابية البنية في الفلق المختلفة.



الشكل 14.6: مشيمة في تمام الحمل، آ. الجانب الجنيني. تنطلي الصفيحة المشيمائية والحبل السري بالسلي ب. يُظهر الجانب الوالدي الفلق وقد أزيل الساقط عن منطقة من المناطق. يجب فحص هذا الوجه جيداً بعد الولادة وكثيراً ما تلاحظ البقع البيضاء على واحد أو أكثر من الفلق بسبب التشكل شبه الليفي الزائد وكذلك باحتشاء مجموعة من البحيرات بين الزغابات.

وتتضخم المشيمة كنتيجة لاستمرار نمو الجنين وتوسع الرحم أيضاً وتزداد مساحة سطحها وتسائر نسبياً التوسع الرحمي وتغطي خلال فترة الحمل 15-30% من السطح الداخلي للرحم تقريباً. وينجم ازدياد ثخانة المشيمة عن تشجر الزغابات الموجودة وليس عن زيادة نفوذ الأنسجة الوالدية.

المشيمة في تمام الحمل FULL-TERM PLACENTA

تكون المشيمة في تمام الحمل قرصية الشكل ويبلغ قطرها 15-25 سم، وثخانتها 3 سم تقريباً وتزن حوالي 500-600 غ. وتمزق عند الولادة عن الجدار الرحمي وتنطرح من جوف الرحم بعد حوالي 30 دقيقة من الولادة. وعندما تشاهد المشيمة بعد الولادة من الجانب الوالدي تظهر عليها 15-20 منطقة متبارزة قليلاً (هي الفلق) مغطاة بطبقة رقيقة من الغشاء الساقط القاعدي يمكن تمييزها بوضوح (الشكل 14.6 ب)، وتشكل الأنلام بين الفلق بواسطة الحجب الساقطية.

وأما السطح الجنيني من المشيمة فيكون مغطى كاملاً بالصفحة المشيمية. ويلاحظ

عليه عدد من الشرايين والأوردة الكبيرة (الأوعية المشيمية) متجهة باتجاه الحبل السري (الشكل 14.6آ). وتغطي المشيمة بدورها بالسلى. ويكون اتصال الحبل السري بها قريباً من المركز عادة لكنه يكون هامشياً أحياناً. وقلماً يدخل على أي حال إلى الغشاء المشيمي من خارج المشيمة (مغرز غلافي).

الدوران المشيمي CIRCULATION OF THE PLACENTA

تتلقى الفلق الدم من 80-100 شريان حلزوني تخترق الصفيحة الساقطية وتدخل في الأحياز بين الزغابية في مسافات منتظمة أو غير منتظمة قليلاً (الشكل 13.6). وتكون لمعة الشريان الحلزوني ضيقة ولذلك يكون ضغط الدم في الأحياز بين الزغابية مرتفعاً. ويدفع هذا الضغط الدم إلى عمق الأحياز بين الزغابية ويجعل الزغابات الشجرية الصغيرة العديدة مغمورة بالدم المؤكسد. وعندما ينخفض الضغط يصبح جريان الدم راجعاً من الصفيحة المشيمائية باتجاه الغشاء الساقط حيث يدخل إلى الأوردة البطانية الرحمية (الشكل 13.6). ومن هنا يترج الدم من البحيرات بين الزغابية راجعاً إلى الدوران الوالدي عبر الأوردة البطانية الرحمية.

تحتوي الأحياز بين الزغابية في المشيمة الناضجة إجمالاً حوالي 150 مل من الدم والتي تبدل 3-4 مرات بالدقيقة. ويتحرك هذا الدم على طول الزغابات المشيمية التي تحقق مساحة سطحية تقدر بين 4-14م². وعلى أي حال، لا يحدث التبادل المشيمي في جميع الزغابات بل يحدث فقط في التي تكون أوعيتها الجنينية في تماس صميمي مع الغطاء الغشائي المخلوي. وكثيراً ما يكون في هذه الزغابات للسطح المخلوي حافة خشنة فرشائية تحتوي زغابات مجهرية عديدة والتي تزيد بدرجة كبيرة المساحة السطحية ولذا تزيد معدل التبادل بين الدورانين الوالدي والجنيني (الشكل 6-8د). ويتألف الغشاء المشيمي الذي يفصل الدم الوالدي عن الجنيني في البداية من أربع طبقات هي: (آ) الغشاء البطاني للأوعية الجنينية (ب) النسيج الضام في لب الزغابة (ج) طبقة الأرومة الغازية الخلوية (د) الطبقة المخلوية (الشكل 6-8ج). وعلى أي حال، وانطلاقاً من الشهر الرابع ترق أغشية المشيمة وتصبح بطانة الأوعية بتماس وثيق مع الغشاء المخلوي مما يسبب زيادة كبيرة في

معدل التبادل (الشكل 8-6 D). ويدعى الغشاء المشيمي أحياناً بالحائل المشيمي ولكنه في الحقيقة ليس حائلاً حيث تمر الكثير من المواد عبره بحرية. ولما كان الدم الوالدي في الأحياء بين الزغابية معزولاً عن الدم الجنيني بالمشتق المشيمي فتعد المشيمة البشرية من النمط المشيمي الدموي.

وظيفة المشيمة FUNCTION OF THE PLACENTA

إن الوظائف الرئيسية للمشيمة هي: (أ) تبادل المنتجات الاستقلابية والغازية بين الجريانيين الدمويين الوالدي والجنيني (ب) إنتاج الهرمونات.

تبادل الغازات Exchange of Gases

يجري تبادل الغازات كالأكسجين وثنائي أكسيد الكربون وأحادي أكسيد الكربون بطريقة الانتشار البسيط. وفي تمام الحمل يستخلص الجنين 20-30 مل من الأكسجين بالدقيقة من الدوران الوالدي. وإن إنقطاع الأكسجين ولو كان قصير الأمد يعد مميتاً للجنين. ويعد الجريان الدموي المشيمي حرجاً (أي هاماً جداً) في الإمداد بالأكسجين، إذ تعتمد كمية الأكسجين التي تصل إلى الجنين على نحو رئيسي على كمية العطاء الدموي وليس على الانتشار.

تبادل المواد الغذائية والكهرليات Exchange of Nutrients and Electrolytes

يكون تبادل المواد الغذائية والكهرليات كالحموض الأمينية والحموض الدسمة الحرة والكاربوهيدرات والفيتامينات سريعاً ويزداد مع تقدم الحمل.

انتقال الأضداد الوالدية Transmission of Maternal Antibodies

يبدأ تطور الأهلية المناعية متأخراً في الأثلوث الأول من الحمل حيث يتمكن الجنين في هذا الزمن من صنع مكونات المتممات. وتتألف الغلوبولينات المناعية في معظمها من الغلوبولينات المناعية G الوالدية (IgG)، والتي يبدأ عبورها من الأم إلى الجنين في حوالي الأسبوع 14 تقريباً. ويكتسب الجنين بهذه الطريقة مناعة منفعلة ضد الأمراض العدوائية المختلفة. ويبدأ الولدان في إنتاج أضدادهم المناعية من النمط G ولكن لا يتحقق مستواها

كما هو عند البالغين حتى سن 3 سنوات.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

كثرة أرومات الحمُر الجنينية والاستسقاء الجنيني

Erythroblastosis Fetalis and Fetal Hydrops

لقد جرى تحديد أكثر من 400 مستضد للكريات الحمر ومع أن معظمها لا يسبب مشاكل أثناء الحمل إلا أن بعضها يمكنه أن يحرّض استجابة ضدية والدية ضد الكريات الدموية الجنينية. وهذا مثال عن التمنيع الإسوي، وإذا كانت الاستجابة الالدية كافية فإنّ الأضداد ستهاجم وتُحلُّ الكريات الحمر الجنينية مسببة الداء الانحلالي لدى الوليد (كثرة أرومات الحمر الجنينية). وقد تصبح حالة فقر الدم الناجمة شديدة جداً بحيث تسبب الاستسقاء الجنيني (الوذمة والارتشاح في أجواف الجسم) مؤدية إلى موت الجنين. وتنجم معظم الحالات الشديدة بفعل مستضدات مجموعة زمرة الدم CDE (الريزوس) وأكثرها خطراً العامل D أو Rh. إذ يمكن أن ينجم التمنيع عن تعرض وحيّد وعلى نحو باكر ويزايد شدة مع كل حمل تال. وتحدث الاستجابة الضدية عندما يكون الجنين إيجابياً للمستضد D (Rh) وتكون الأم سلبية D (Rh) وتعرض عندما تدخل كريات دم الجنين إلى دوران الأم من منطقة نزفية صغيرة على سطح الزغابات المشيمائية أو عند الولادة. وإنّ تحليل البليروبين في سائل السلى، وهو منتج تدرك الهيموغلوبين، يستعمل كوسيلة لقياس درجة انحلال الدم. وتشمل معالجة الجنين المصاب نقل الدم داخل الرحم أو بعد الولادة. وعلى أي حال يمكن الوقاية من المرض باستعراف النساء المختبرات باستخدام اختبار لتحري الأضداد ومعالجتها بالغلوبيولين المضادة للمستضد D.

ويمكن لمستضدات الزمرة ABO أن تحرض استجابة ضدية ولكن التأثيرات أخف شدة من تلك الناجمة عن الزمرة CDE. ويعاني حوالي 20% من جميع الرضع من عدم توافق والدي من النمط ABO، ولكن يصاب 5% فقط سريرياً. ويمكن معالجة هذه الحالات بفعالية بعد الولادة.

إنتاج الهرمونات Hormone Production

تنتج المشيمة البروجسترون في نهاية الشهر الرابع بمقادير كافية للمحافظة على الحمل إذا

أزيل أو فشل الجسم الأصفر في العمل وظيفياً على نحو جيد. وتتخلق الهرمونات في الأرومات الغذائية المخلوقة في كل الاحتمالات. تنتج المشيمة كميات متزايدة من الهرمونات الإستروجينية بالإضافة إلى البروجسترون، ولاسيما الإستريول حتى قبيل نهاية الحمل حيث يصل إلى أقصى مستوى له. وتعرض هذه المستويات العالية نمو الرحم وتطور الغدد الثديية.

وتنتج الأرومات الغذائية المخلوقة في أثناء أول شهرين من الحمل موجهة الغدد التناسلية المشيمية البشرية (hCG) التي تحافظ على الجسم الأصفر. وي طرح هذا الهرمون بطريق بول الأم، وفي المراحل الباكرة من الحمل ويعد وجوده مشعراً للدلالة على الحمل. وهناك هرمون آخر تنتجه المشيمة هو الموجهة الجسدية الثديية somatomammotropin (يسمى سابقاً مولد اللبن المشيمي). وهو مادة تشبه هرمون النمو ويعطي أولوية جنينية لسكر الدم الوالدي فيجعل الأم مولدة للسكّر نوعاً ما ويحرض أيضاً نمو الأثداء لإنتاج اللبن.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

الحائل المشيمي The Placental Barrier

لا تجتاز معظم الهرمونات الوالدية المشيمة. وأما الهرمونات التي تجتازها كالتيروكسين، فتكون بمعدلات بطيئة. تجتاز بعض البروجستينات التخليقية المشيمة بسرعة ولها تأثير مذكّر لإنات الأجنة. وهناك أيضاً خطر كبير من استعمال الأستروجينات التخليقية كثنائي إثيل الستيلستروال الذي يجتاز المشيمة بسهولة. وقد سبّب هذا المركب سرطانة المهبل وشذوذات الخصيتين لدى الأجنة الذين تعرضوا له أثناء الحياة الجنينية داخل الرحم (انظر الفصل 7).

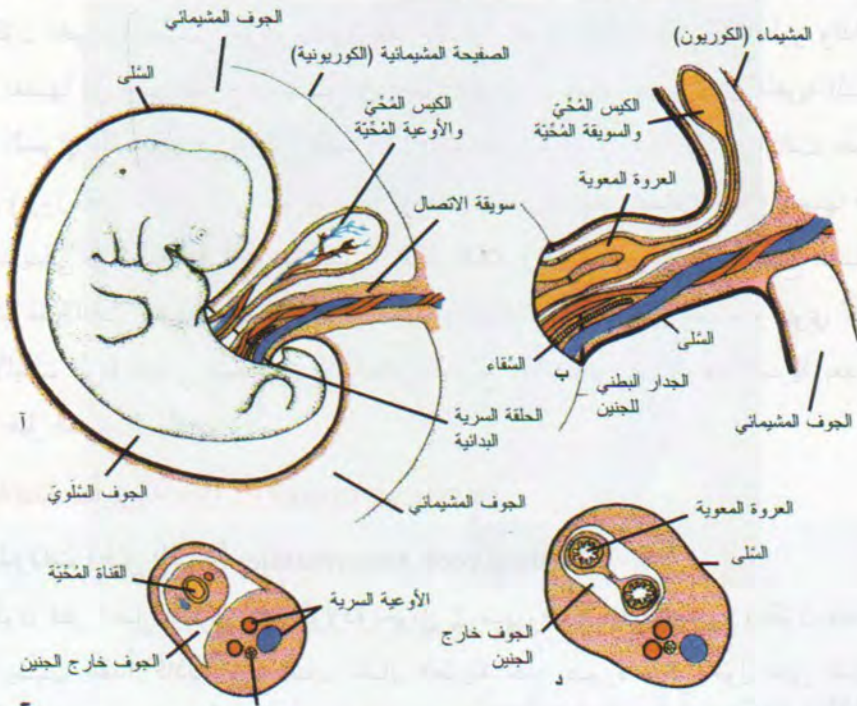
مع أن الحائل المشيمي كثيراً ما يعدّ أنه يعمل بآليات واقية من العوامل الضارة، ولكن كثيراً من الفيروسات تجتازه دون صعوبة كفيروسات الحصبة الألمانية والفيروسات المضخمة للخلايا وفيروسات الكوكساي وجذري الضأن والحمق والحصبة وشلل الأطفال. وحالما يصاب الجنين فإن بعض الفيروسات التي تسبب العدوى يمكن أن تسبب موت الخلايا وعيوباً ولادية (انظر الفصل 7).

ولأسف فإن معظم الأدوية والمستقلبات الدوائية تعبر المشيمة بسهولة، ويسبب كثير منها

أذى شديداً للجنين (انظر الفصل 7). بالإضافة إلى ذلك يمكن أن يسبب استعمال الأم للهيروين والكوكايين حالة التعود عند الجنين.

السلي والحبل السريّ Amnion and Umbilical Cord

يمثل الخط البيضي من الانعكاس بين السلي والأدم الظاهر الجنيني (الوصل السليّ - الأديمي الظاهر) الحلقة السرية البدائية. ففي الأسبوع الخامس من التطور تجتاز هذه الحلقة التراكيب التالية (الشكل 15.6 آ وج): (آ) سويقة الاتصال التي تصل السقاء والأوعية السرية، والتي تتألف من شرياني ووريد. (ب) السويقة المحيية (القناة المحيية) والتي تترافق مع الأوعية المحيية (ج) القناة التي تصل بين الأجواف الجنينية الداخلية والخارجية



ج ي

الشكل 15.6: آ. جنين في الأسبوع الخامس يظهر التراكيب التي تجتاز حلقة الحبل السري ب. الحبل السري البدائي لجنين عمره 10 أسابيع. ج. مقطع مستعرض عبر التراكيب على مستوى الحلقة السرية د. مقطع مستعرض للحبل السري البدائي يظهر العرى المعوية التي تدخل الحبل السري.

(الشكل 15.6 ج)، والكيس المُحَيّ المخصوص الذي يشغل حيزاً في الجوف المشيمائي (الكوريوني) أي في الحيز الكائن بين السّلى والصفحة المشيمائية (الشكل 15.6 ب). ويكبر الجوف السّلوّي مع استمرار التطور بسرعة على حساب توسع الجوف المشيمي ويبدأ السّلى بتغليف سويقتي الاتصال والكيس المُحَيّ، ويجمعهما سوية مُنشئاً الحبل السري البدائي (الشكل 15.6 ب). ويحتوي الحبل في المكان القاصي على سويقة الكيس المُحَيّ والأوعية السرية. وأما المناطق الأكثر دنوّاً فتحتوي بعض العرى المعوية وردم السّقاء (الشكل 15.6 د). ويتصل الكيس المُحَيّ الموجود في الجوف المشيمائي أي الكوريوني بالحبل السري بواسطة سويقته. ويتمدد السّلى في نهاية الشهر الثالث بحيث يتصل مع المشيمة ماحياً الجوف المشيمي (الشكل 10.6 ب)، ثم ينكمش الكيس المُحَيّ عادةً ثم يمحي تدريجياً. يكون الجوف البطنسي مؤقتاً صغيراً جداً بالنسبة للعرى المعوية السريعة التطور ولذلك يندفع بعضها إلى الحيز خارج الجنيني في الحبل السري. وتشكل هذه العرى المعوية المنبثقة الفتق السري الفيزيولوجي (انظر الفصل 13). تدخل العرى في نهاية الشهر الثالث جسم الجنين ويزول هذا الجوف من الحبل السري. وعندما يمحي السّقاء والقناة المُحَيّة وأوعيتها فإنّ كل ما يتبقى في الحبل هي الأوعية السرية محاطة بهلام وارتون. يعمل هذا النسيج الغني بالبروتينوغليكانات كطبقة واقية للأوعية الدموية، وتكون جدر الشرايين عضلية وتحتوي كثيراً من الألياف المرنة التي تسهم في الانكماش السريع والانقباض في الأوعية السرية بعد ما يُربط حبل السرر.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

شذوذات الحبل السريّ Umbilical cord Abnormalities

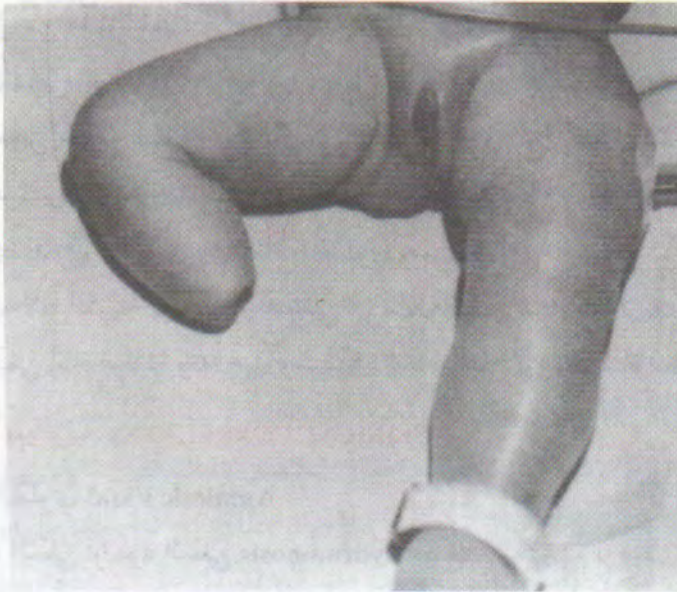
يكون قطر الحبل السري عند الولادة حوالي 2 سم وطوله 50-60 سم، ويكون ملفوفاً بحيث يسبب عقداً كاذبة. وقد تلتف الحبال الطويلة جداً بصورة دوائر حول عنق الجنين، وغالباً ما لا تشكل خطراً متزايداً، وأما الحبل القصير فقد يشكل صعوبة أو خطراً أثناء المخاض لأنه يجز المشيمة من مكان اتصالها بالرحم.

ويوجد شريانان ووريد واحد في الحبل السري بصفة طبيعية، ولكن بنسبة 1 من 200

جنين يوجد شريان واحد في الحبل السري ، وتوجد لدى 20% من هؤلاء فرصة وجود عيب قلبي أو وعائي. والشريان المفقود إما أن يفشل في التكون أو يتنكس أثناء التطور الباكر.

الأشرطة السلوية Amniotic Bands

يؤدي تمزق السلي أحياناً إلى حدوث الأشرطة السلوية التي تحيط بأحد أعضاء الجنين ولاسيما الأطراف أو الأصابع. وقد تسبب البثور، والحلقات الانكماشية وشذوذات أخرى بما في ذلك الشذوذات القحفية الوجهية (الشكل 16.6). ويمكن أن يكون سبب هذه الأشرطة الإصابة بالعدوى أو التسمم والتي تشمل الجنين أو أغشيته أو كليهما. وتسبب الأشرطة الناجمة عن السلي، مثل أنسجة الندبات، انكماشاً في التراكيب الجنينية.



الشكل 16.6: طفل يظهر لديه بتر طرف بسبب الأشرطة السلوية.

التبدلات المشيمية في نهاية الحمل

Placental Changes at the End of Pregnancy

هناك عدد من التبدلات التي تحدث في المشيمة في نهاية الحمل وقد تدل على نقص التبادلات بين الدورانين. وتشمل هذه التبدلات: (أ) ازدياد النسيج الليفي في لب الزغابة

(ب) تتخّن الغشاء القاعدي في الأوعية الشعرية الجنينية (ج) تبدلات سادة في الأوعية الشعرية الجنينية للزغابات (د) ترسب أشباه الليفين على سطح الزغابات في مناطق الوصل والصفيحة المشيمائية (الكوريونية)، ويسبب الترسيب الزائد لأشباه الليفين احتشاء البحيرات بين الزغابية أو احتشاء الفلقة كاملة أحياناً. وعندئذ تأخذ الفلقة اللون الأبيض.

السائل السَّلَوِيّ Amniotic Fluid

يتملئ الجوف السَّلَوِيّ بسائل مائي رائق ناجم في جزء منه عن الخلايا السلوية لكنه يشتق مبدئياً من الدم الوالدي. وتزداد كمية السائل من 30 مل في الأسبوع العاشر من الحمل إلى 450 مل في الأسبوع العشرين إلى 800-1000 مل في الأسبوع 37. ويكون الجنين أثناء الأشهر الأولى من الحمل معلقاً في هذا السائل بحبله السري والذي يعمل كوسادة للحماية. فالسائل: (آ) يمتص الحركات السريعة (ب) يمنع التصاق الجنين بالسّلى (ج) يسمح بحركات الجنين ويستعاض حجم السائل السَّلَوِيّ كل 3 ساعات، ويتلع الجنين سائله السَّلَوِيّ منذ الشهر الخامس، ويقدر بأنه يشرب يومياً 400 مل منه، وهو ما يعادل تقريباً نصف الكمية الإجمالية. ويضاف بول الجنين إلى سائله السَّلَوِيّ منذ الشهر الخامس ويتشكل معظم هذا البول من الماء لأن المشيمة تقوم بدور أساسي في تبادل الفضلات الاستقلابية. يشكل الغشاء السَّلَوِيّ المشيمي أثناء الولادة وتداً هيدروستاتيكياً يساعد على توسيع القناة العنقية.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

السائل السَّلَوِيّ Amniotic Fluid

استسقاء السّلى أو مَوَه السّلى **hydramnios** مصطلح يستخدم لوصف الكمية المفرطة من السائل السَّلَوِيّ (1500-2000 مل) بينما يعبر مصطلح **قلّة السّلى oligohydramnios** عن نقص كمية السائل السَّلَوِيّ (أقل من 400 مل)، وتترافق كلا الحالتين بزيادة وقوع العيوب الولادية. وتشمل الأسباب الأساسية لاستسقاء السّلى: الأسباب المجهولة 35%، والداء السكري عند الأم 25% والتشوهات الجنينية بما فيها اضطرابات الجهاز العصبي المركزي (مثلاً انعدام الدماغ) وعيوب الجهاز الهضمي (حالات الرق كالرّق المريثي) الذي يمنع الجنين من ابتلاع السائل. وأما قلّة السائل فحالة نادرة يمكن أن تنجم عن عدم التكون الكلوي.

إنَّ التمزق الباكر للسلي هو أشيع أسباب المخاض الباكر ويحدث بنسبة 10% من الحمل. والأكثر من ذلك أنَّ حَفَّ القدم ونقص تنسج الرئة قد تنجم عن قلة السلي الذي يتلو حالة تمزق السلي. وغالباً ما تكون أسباب التمزق مجهولة ولكن في بعض الحالات تؤدي الرضوح دوراً مهماً.

الأغشية الجنينية في التوائم Fetal Membranes in Twins

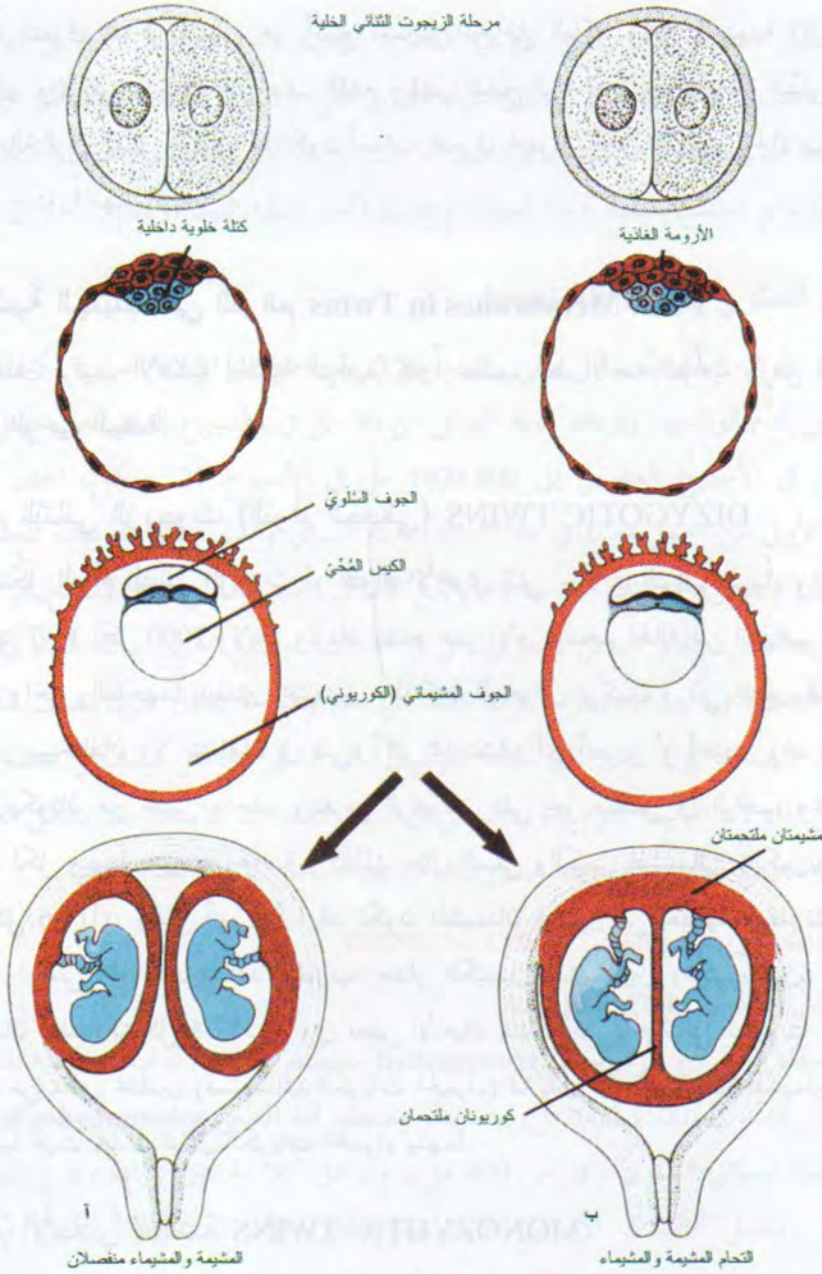
يختلف ترتيب الأغشية الجنينية التوأمية كثيراً بحسب نمط الأجنة التوأمية وزمن انفصال التوأم الوحيد البيضة.

التوأم الثنائيُّ الزيجوت (التوأم الحقيقي) DIZYGOTIC TWINS

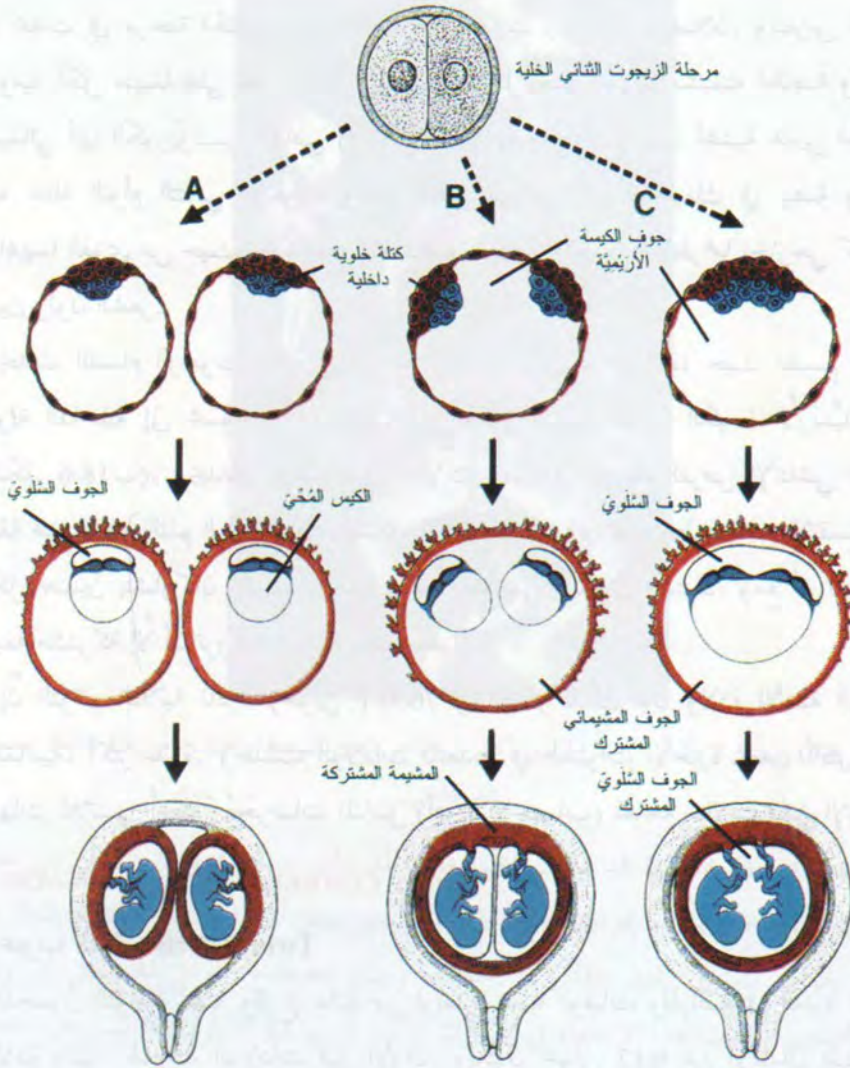
يشكّل التوأم الثنائيُّ الزيجوت أو التوأم الأخوي ثلثي حالات التوائم تقريباً، وإنَّ نسبة وقوعها 7-11 لكل 1000 ولادة. وتزداد بتقدم عمر الأم. وتنجم الحالة عن انقذاف بيضتين في آن واحد وإلقاحهما بنطفتين مختلفتين. ولما كان للزيجوتين تركيب وراثي مختلف تماماً فإنَّ الجنينين سيختلفان ولا يتشابهان في شيء أكثر مما يتشابه أي أخوين أو أختين. وقد يكونان أو لا يكونان من جنس واحد. وينغرس الزيجوتان على نحوٍ مستقل في الرحم، وعادة ما يكون لكل منهما مشيمته الخاصة وكذلك حال السلي والكيس المشيمائي (الكوريوني) (الشكل 6-17)، وعلى أي حال، قد تكون المشيمتان قريبتين من بعضهما وقد تلتحمان أحياناً. وعلى نحوٍ مشابه فقد يتقارب جدار الكيسين المشيمائيين (الكوريونيين) أو قد يلتحمان أيضاً (الشكل 6-17 ب). وفي بعض الأحيان يمتلك كل توأم ثنائيِّ الزيجوت كريات دموية من نططين مختلفين (فسيفسائية الكريات الحمراء) مما يدل على أنَّ التحام المشيمتين كان صميمياً بحيث يحدث تبادل الكريات الحمراء بينهما.

التوأم الأحاديُّ البيضة MONOZYGTIC TWINS

هو النمط الثاني من التوائم والذي يتطور من بيضة ملقحة واحدة، ويطلق عليها التوائم الأحادية البيضة أو التوائم المتماثلة. وإنَّ نسبة وقوع هذا النمط من التوائم 3-4 لكل 1000



الشكل 6-17: تطور حالة التوائم الثنائيي الزيجوت، يكون لكل جنين بصورة طبيعية ما يخصه من السُّلَى والمشيماء والمشيمة. أ. قد تلتحم المشيمتان أحياناً ب. عادة ما يتلقى كل جنين كمية ملائمة من الدم ولكن يحدث أحياناً تحويل كبير بالتفاغر بحيث يحصل أحد الجنينين على كمية أكبر من الدم من الآخر.



الشكل 6-18: علاقات ممكنة للأغشية الجنينية في التوائم الأحادي الزيجوت. أ. حدث الانقسام في مرحلة الخليتين ، ولكل جنين مشيمة خاصة وجوف سلوي خاص وجوف مشيميائي خاص ب. انقسام الكتلة الخلوية الداخلية إلى مجموعتين منفصلتين تماماً، فيكون للجنينين مشيمة مشتركة وكيس مشيميائي مشترك مع جوفين سلويين منفصلين. ج. حدث الانقسام في الكتلة الخلوية الداخلية في مرحلة متأخرة من التطور، للجنينين مشيمة مشتركة وجوف سلوي مشترك وجوف مشيميائي كوريونسي مشترك.

ولادة. وتنجم عن انقسام الزيجوت في مراحل مختلفة من التطور. ويعتقد بأن أبكر انفصال

لهما يحدث في مرحلة الخليتين، وفي هذه الحالة يحدث زيجوتان منفصلان. وتنغرس الخلايا الأرومية لكل منهما على نحو مستقل، ويتشكل لكل جنين منهما مشيمته الخاصة وكيسه المشيمائي أي الكوريوني الخاص (الشكل 6-18آ)، ومع أن ترتيب أغشية هذين الجنين تشبه حالة التوأم الثنائي الزيجوت ولكن يمكن تمييزهما كزوج شريك في بيضة واحدة بتشابههما القوي من حيث زمرة الدم وبصمات الأصابع والجنس ومنظرهما الخارجي كمنظر العينين ولون الشعر.

يحدث انقسام الزيجوت عادة في مرحلة الكيسة الأريمية الباكرا، حيث تنقسم الكتلة الخلوية الداخلية إلى مجموعتين مستقلتين من الخلايا ضمن جوف الكيسة الأريمية ذاتها (الشكل 6-18ب)، ويحدث الانقسام في حالات نادرة في مرحلة القرص الإنتاشي الثنائي الطبقة قبل ظهور التلم البدئي تماماً (الشكل 6-18ج). وتؤدي هذه الطريقة من الانقسام إلى تشكل جنينين يتشاركان بمشيمة واحدة وكيس مشيمي وسلوي مشترك، ومع أن للجنينين مشيمة مشتركة إلا أن تزويدهما بالدم يكون متوازناً.

إن التوائم الثلاثية نادرة (حوالي 7600/1 ولادة) وكذلك فإن ولادة الأجنة الرباعية والخماسية، أكثر ندرة. وحدثت الولادات المتعددة في السنوات الأخيرة بمعدل أكثر لدى الأمهات اللاتسي أعطيت مُحَرَضَات المَناسِل (أدوية الإخصاب) لمعالجة حالات فشل الإباضة.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

عيوب التوائم Twin Defects

للحمل التوأمية نسبة وقوع عالية من ارتفاع نسبة الوفيات والمراضة في الفترة المحيطة بالولادة والميل لحدوث الولادات قبل الأوان. ويكون حوالي 12% من الأطفال المبتسرين (الخدج) من التوائم، وعادة ما يولد التوائم صغار الحجم والوزن عند الولادة. وإن انخفاض وزن المولود عند الولادة وابتساره يجعل ولدان الحمل التوأمية متعرضين لاختطار أكبر فحوالي 10-20% منهم يموتون بالمقارنة مع 2% يموتون في الولادات ذات محصول الحمل الوحيد.



الشكل 19-6: جنين قرطاسي، أحد الجنينين أكبر من الآخر الذي انضغط وتحنط، ومن هنا جاءت تسمية القرطاسي.

إن وقوع حالة التوأمية قد تكون أعلى من ذلك لأن نسبة الحمل بهم أكثر من نسبة ولادتهم. فكثير من التوائم يموتون قبل ولادتهم وتشير بعض الدراسات أن 29% فقط من النساء الحوامل بتوأمين يلدن طفلين في الحقيقة، ويشير مصطلح التوأم المضمحل إلى وفاة أحد الجنينين. ويحدث هذا الاختفاء في الأثلوث الأول أو بواكير الأثلوث الثاني من الحمل ويمكن أن ينجم عن امتصاص أحد الجنينين أو حدوث حالة الجنين القرطاسي (الشكل 19.6).

والمشكلة الأخرى التي تؤدي إلى زيادة نسبة الوفيات بين الأجنة التوائم هي متلازمة نقل دم الأجنة التي تحدث بنسبة 5-15% من الحمل الوحيدة المشيما (الكوريون) الأحادية الزيجوت. وتحدث في هذه الحالة تفاعلات وعائية مشيمية، وهي تحدث بترتيب متوازن في معظم حالات المشيمة الوحيدة المشيما، ولكن قد تتشكل بحيث يتلقى أحد

الجنين كمية أكبر من الجريان الدموي بينما ينقص الجريان الدموي باتجاه الجنين الآخر. ولذا يصبح أحد الجنينين أكبر من الآخر (الشكل 20.6) وتكون النتيجة سيئة حيث تحدث وفاة الجنين بنسبة 60-100% من الحالات.



الشكل 20-6: توأم أحادي البيضة مع متلازمة نقل الدم. كانت أوعية المشيمة متفاغرة على نحو غير متوازن بحيث كان الجريان الدموي غير متوازن بين الجنينين.

وقد يؤدي الانشطار الجزئي للعقدة البدائية والتلم البدائي في المراحل المتقدمة من التطور إلى تشكل التوأم الملتصق (السيامي)، وتصنف هذه التوائم بحسب طبيعة الالتحام ودرجته مثل متحدي الصدرين ومتحدي العجزين ومتحدي القحفين (الرأسين). (الشكل 21.6 و 22.6). وقد تتصل التوائم أحياناً بوساطة جسور جلدية عامة أو كبدية عامة. ويعتمد نمط التوائم على زمن حدوث التشوه وشده في العقدتين أو التلمين البدائيين. وكذلك قد يؤدي خلل تعبير الجينات مثل الغوز كويد إلى أجنة ملتحمة، وهناك الكثير من الأجنة الملتحمة قد كتبت لها الحياة، بما فيها التوأمان شانغ وإنغ الملتحمان في البطن وقد سافرا إلى انكلترا والولايات المتحدة في المعارض في أواسط عام 1800م واستقرّا في كارولينا الشمالية وقد عملا في الزراعة وأنجبا 21 طفلاً من زوجتيهما.



الشكل 6-21: توائم متحدة بالصدر والعجز والرأس (القحف)، ويمكن فصل هذه التوائم فقط في حال عدم وجود أعضاء حيوية مشتركة بينهما فقط.

المَخاضُ (الولادة) Parturition (Birth)

لا تستجيب العضلة الرحمية خلال أول 34-38 أسبوعاً إلى إشارات مخاضية، وعلى أي حال، يبدي هذا النسيج طوراً انتقالياً في التحضير لبدء المخاض في آخر 2-4 أسابيع من الحمل. وأخيراً ينتهي هذا الطور بتشنج عضل الرحم في المنطقة العلوية وترققه ونعومته في المنطقة السفلية وفي عنق الرحم.

ويقسم المخاض بحذ ذاته إلى ثلاث مراحل: (1) أمحاء عنق الرحم (الإمحاء والتقاصر) وينتهي بتوسع العنق بأكمله. (2) خروج الجنين (3) خروج المشيمة وأغشية الجنين. وتحدث المرحلة الأولى بانقباضات الرحم التي تدفع الكيس السلوي باتجاه قناة العنق، بما يشبه الوتد، وإذا تمزقت الأغشية باكراً فإنَّ تقدم المجيء الجنيني كرأس الجنين يقوم بتوسيع العنق. المرحلة الثانية بمساعدة التقلصات الرحمية والأكثر أهمية أن يزداد الضغط داخل البطن بمساعدة تقلص عضلات البطن. وتطلب المرحلة الثالثة انقباضات الرحم بمساعدة زيادة الضغط داخل البطن.

عندما تنقبض الرحم يصغر جوفها من الأعلى قليلاً بينما تتوسع الأقسام السفلية منها محدثة توجيهاً للقوة الضاغطة، وتبدأ التقلصات الرحمية في البدء بفواصل عشر دقائق ثم تقتارب لتصبح في المرحلة الثانية من المخاض بفواصل دقيقة واحدة بين التقلصات وتُدوم من 30 إلى 90 ثانية، وإنَّ حدوث هذه التقلصات بأسلوب النبضات أمرٌ هام جداً لحياة الجنين لأنه مع كل تقلص يتأثر جريان الدم الرحمي المشيمي باتجاه الجنين.



الشكل 22.6: توأم متحد A: توأم برأسين وصدر عريض ونخاعين وقلبين ملتحمين جزئياً وأربع رئات ومعى مضاعف يترى حتى اللفائفي B: توأم متحدان بالرأس مع تشوهات متعددة في الأطراف.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

الولادة قبل الأوان Preterm Birth

ما تزال العوامل التي تطلق عمليات المخاض غير معروفة وقد تشمل: تراجع القدرة

على المحافظة على الحمل، فتراجع العوامل التي تدعم الحمل (كالهرمونات وغير ذلك)؛ أو حدوث تحريض فاعل ينجم عن عوامل تنبيه تستهدف الرحم. ويُرجح تضافر الظاهرتين. ولسوء الحظ فإن نقص المعرفة بهذه العوامل قد أخرت التقدم في الوقاية من حدوث الولادة المبكرة (قبل الأوان). وإن الولادة المبكرة (قبل الأسبوع 34) لطفل مبتسر هي ثاني أهم سبب لموت الأطفال في الولايات المتحدة ويسهم كثيراً في المراضة. وينجم عن التمزق الباكر للأغشية والبدء الباكر للمخاض أو المضاعفات الحولية التي تتطلب ولادة مبتسرة. وإن فرط الضغط الوالدي والداء السكري وكذلك الانفكاك الباكر للمشيمة كلها ترتبط بزيادة الاختطار.

ملخص Summary

تمتد الفترة الجنينية من الأسبوع التاسع للحمل حتى الولادة وتتميز بما يلي: نمو الجسم السريع ونضج الأجهزة العضوية. ويتوطد النمو طولاً أثناء الأشهر الثالث والرابع والخامس (5 سم كل شهر تقريباً)، بينما يزداد الوزن ولاسيما في آخر شهرين من الحمل (700 غ في الشهر تقريباً) (الجدول 1.6، صفحة 138). وإن التبدل الواضح هو البطء النسبي في نمو الرأس في الشهر الثالث ويعادل تقريباً نصف الطول التاجي المقعدي CRL. بينما يصبح حجم الرأس في الشهر الخامس حوالي ثلث الطول التاجي العقبى CHL. ويصبح عند الولادة ربع الطول التاجي العقبى (الشكل 2.6).

تصبح حركات الجنين في أثناء الشهر الخامس مميزة من قبل الأم ويغطي الجنين بطبقة شعر ناعمة وصغيرة.

أما الجنين الذي يولد في الشهر السادس أو بداية السابع فيكون احتمال حياته قليلاً بسبب عدم تمايز الجهاز التنفسي والعصبي المركزي على نحو جيد. ويعدُّ طول مدة الحمل كاملاً بصفة عامة إذا أتم 280 يوماً أو 40 أسبوعاً بعد بدء آخر طمث، والأكثر دقة 266 يوماً أو 38 أسبوعاً بعد الإلقاح (الإخصاب).

تتألف المشيمة من مكونين هما: (آ) الجزء الجنيني ويشق من المشيماء الشعشاء أو

المشيماء الزغابية. و(ب) الجزء الوالدي ويشترك من الغشاء الساقط القاعدي. ويمتلئ الفراغ أو الحيز بين المشيماء أو الكوريون والصفحتين الساقطيتين بالبحيرات الدموية بين الزغابات بدم الأم. وتنمو الشجيرات الزغابية (نسيج جنيني) في البحيرات الدموية الوالدية. ويبقى الدوران الجنيني معزولاً في كل الأوقات عن الدوران الوالدي بما يلي: (آ) الغشاء المخليوي (مشتق مشيمي أي كوريوني) و(ب) خلايا بطانية من الشعريات الجنينية. ومن هنا تعد المشيمة البشرية من النمط المشيمي الدموي.

تحتوي البحيرات بين الزغابية في المشيمة التامة النمو حوالي 150 مل من الدم الوالدي والذي يتجدد 3-4 مرات في الدقيقة. وأما المساحة الزغابية فتتراوح بين 4-14م² مُسهلة التبادلات بين الأم وجنينها.

أما الوظائف الرئيسية للمشيمة فهي: (آ) تبادل الغازات (ب) تبادل الغذائية والكهارل، (ج) نقل الأضداد الوالدية التي تزود الجنين بمناعة منفعة (د) إنتاج الهرمونات كالبروجسترون والإسترايول والإستروجين بالإضافة إلى هرمون hCG والسوماتوماوترويين (منمي الجسم والأنداء)، (هـ) إزالة سمية بعض الأدوية.

أما السلي فهو كيس كبير يحتوي السائل السلويّ يتعلق فيه الجنين بالحبل السري، ويقوم السائل بما يلي: (آ) امتصاص أثر الحركات المفاجئة السريعة (ب) يسمح بحركة الجنين (ج) يمنع التصاق الجنين بما يحيط من النسيج. ويتلغ الجنين سائله السلويّ الذي يمتص في أمعائه ويُنفى من قبل المشيمة، كما يطرح الجنين البول في السائل السلوي لكن بوله يتألف في معظمه من الماء. وتترافق حالة فرط كمية السائل السلوي (الاستسقاء السلوي) بانعدام الدماغ أو برتق المريء بينما تتعلق كمية السائل السلويّ القليلة (قلة السلي) بعدم التكون الكلوي.

يحاط الحبل السري بالسلي ويحتوي: (آ) شريانين سريين (ب) وريد سري واحد (ج) هلام وراتون الذي يخدم كوسادة حماية للأوعية.

تختلف الأغشية الجنينية في التوائم بحسب منشئها وزمن تشكلها، وإن ثلثي التوائم ثنائية الزيجوت أو أخوية ولها غشاءان سلويان ومشيماءان أي كوريونان ومشيمتان، والتي يمكن أن تلتحم أحياناً. وأما التوأمان الأحاديا الزيجوت فلهما غشاءان سلويان وكوريون واحد

ومشيمة واحدة. وفي حالات التوائم المتحدة (الملتصمة) حيث لا ينفصل الجنينان عن بعضهما فيوجدان ضمن سلى واحد وكوريون واحد ومشيمة واحدة. إنَّ إشعارات بدء المخاض (الولادة) غير واضحة إلاَّ أنَّ التحضير للمخاض يبدأ بين الأسبوع 34-38. ويتألف المخاض من ثلاث مراحل: (1) أمحاء عنق الرحم وتوسُّعه (2) ولادة الجنين (3) ولادة المشيمة والأغشية الجنينية.

مشاكل للحل

1. أظهر الفحص بفائق الصوت (الصدى) في الشهر السابع من الحمل حيزاً كبيراً جداً (تراكم السائل) في الجوف السلوي، ماذا تدعى هذه الحالة؟ وما أسبابها؟
2. تحققت امرأة في وقت متأخر من الحمل من احتمال تعرضها لمادة التولوين في مكان عملها أثناء الأسبوع الثالث من الحمل وقد أخبرت إحدى زميلاتها في العمل بأنها لم تهتم للأمر وما يمكن أن يحدث لجنينها لأن المشيمة تقي الجنين من العوامل السمية لأنها تحول دون مرورها، هل ما تقوله هذه السيدة صحيح؟

القراءة المقترحة

- Amselem S, et al.: Laron dwarfism and mutations in the growth hormone receptor gene. *N Engl J Med* 321:1989, 1989.
- Barnea ER, Hustin J, Jauniaux E (eds): *The First Twelve Weeks of Gestation*. Berlin, Springer-Verlag, 1992.
- Bassett JM: Current perspectives on placental development and its integration with fetal growth. *Proc Nutr Soc* 50:311, 1991.
- Benirschke K, Kaufman P: *The Pathology of the Human Placenta*. Berlin, Springer-Verlag, 1990.
- Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD: Fetal growth and development. In *Williams Obstetrics*. New York, McGraw Hill, 2001.
- Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD: Parturition. In *Williams Obstetrics*. New York, McGraw Hill, 2001.
- Levi S: Ultrasonic assessment of the high rate of human multiple pregnancy in the first trimester. *J Clin Ultrasound* 4:3, 1976.
- Naeye RL: *Disorders of the Placenta, Fetus, and Neonate*. St Louis, Mosby-Year Book, 1992.
- Nyberg DA, Callan PW: Ultrasound evaluation of the placenta. In Callan PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1988.
- Peipert JF, Donnenfeld AE: Oligohydramnios: a review. *Obstet Gynecol* 46:325, 1991.
- Petraglia F, et al.: Neuroendocrine mechanisms regulating placental hormone production. *Contrib Gynecol Obstet* 18:147, 1991.
- Schnauffer L: Conjoined twins. In Raffensperger JG (ed): *Swenson's Pediatric Surgery*. 5th ed. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1990.

Spencer R: Conjoined twins: theoretical embryologic basis. *Teratology* 45:591, 1992.

Wallace I, Wallace A: *The Two*. New York, Simon and Schuster, 1978.

Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD: Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. *N Engl J Med* 333:1517, 1995.

العيوب الولادية والتشخيص قبل الولادة

Birth Defects and Prenatal Diagnosis

العيوب الولادية Birth Defects

تعدُّ العيوب الولادية والشذوذات الخلقية والتشوهات

الخلقية مصطلحات مترادفة تستخدم لوصف الاضطرابات

التركيبية النسيجية والسلوكية والوظيفية والاستقلابية التي توجد

عند الولادة. ويدعى العلم الذي يدرس هذه الاضطرابات علم المسوخ

أو المَسْخِيَّات (من اليونانية teratos أي الإمساخ)، وتحدث الشذوذات

التركيبية الرئيسية في 2% - 3 من الولدان الأحياء بالإضافة إلى 2% - 3 من

الشذوذات التي تكتشف في سن 5 سنوات وبإجمالي 4-6% وإن عيوب

الولادة سبب رئيسي لوفيات الأطفال، وبعلاً حتى 21% من وفيات

الأطفال تقريباً. وتعدُّ السبب الخامس في فقدان سنوات العمر قبل سن 65

سنة ومساهماً رئيسياً في حالات العجز. وليس لها حدود تمييزية فمعدل وفيات

عيوب الولادة متماثل لدى الآسيويين والأمريكيين الأفارقة والأمريكيين

اللاتينيين والبيض والأمريكان الأصليين.

لا يوجد سبب معروف لحوالي 40-60% من الأشخاص المصابين بعيوب ولادية. وتعدُّ الأسباب الوراثية كالشذوذات الصبغية والطفرات الجينية مسؤولة عن حوالي 15% من الحالات، والعوامل البيئية مسؤولة عن 10%، وأما العوامل المشتركة بين الجينية والبيئية (وراثية متعددة العوامل) فتسبب 20-25% وتسبب حالات التوأمية 0.5-1%.

تحدث الشذوذات الصغرى في حوالي 15% من الولدان. وإنَّ هذه الشذوذات البنيوية كصغر صيوان الأذنين والبقع الصبغية والشقوق الجفنية القصيرة لا تضرُّ بحد ذاتها بالصحة ولكنها تترافق في بعض الحالات بعيوب كبيرة. فمثلاً الطفل المصاب بشذوذ صغير واحد لديه احتمال 3% أن يكون لديه شذوذ كبير. ومن لديه شذوذان صغيران يكون معرضاً لاحتفال 10% من الشذوذات الكبيرة. وأما من لديه ثلاث شذوذات صغيرة أو أكثر فيكون احتمال إصابته بالشذوذات الكبيرة 20%. ولذلك تفيد الشذوذات الصغيرة في كشف عيوب دفيئة أشد خطورة منها وفي كشفها. يمكن تمييز العيوب الأذنية بسهولة بصفة خاصة وتكونُ مشعرات يمكن التعرف عليها بسهولة لتدلَّ على عيوب أخرى، وتشاهد في الحقيقة لدى جميع الأطفال المصابين بشذوذات متلازمة.

أنماط الشذوذات TYPES OF ABNORMALITIES

التشوهات تحدث أثناء تشكّل البنى النسيجية، أي أثناء تكون الأعضاء، وقد تؤدي إلى غياب كامل أو جزئي في البنى التركيبية أو تبدلات في الهيئة الطبيعية. وتحدث التشوهات بعوامل بيئية أو وراثية أو كليهما وتعمل مستقلة أو بعلاقة متبادلة. وتحدث معظم التشوهات في الأسابيع ما بين الثالث والثامن من الحمل.

التمزقات تؤدي إلى تبدلات مورفولوجية في تراكيب بنوية تشكّلت مسبقاً وتنجم عن عمليات تخريبية. وتؤدي الحوادث الوعائية إلى رتق الأمعاء (انظر الفصل 13، الصفحة 347) والعيوب الناجمة عن الأشرطة السلوية هي أمثلة على العوامل المخربة التي تسبب التمزقات.

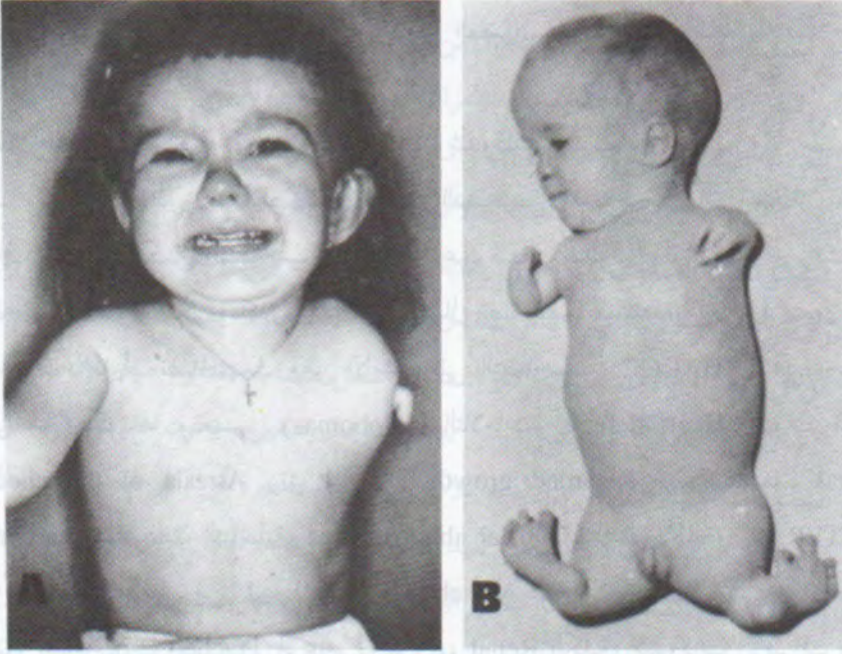
تغيُّر الشكل أو التشوهات وهي التشوهات التي تحدث بسبب قوى ميكانيكية فتغير شكل جزء من الجنين خلال مدة طويلة، فمثلاً ينجم حنْفُ القدم عن انضغاط في الجوف

السُّلَوِيَّ. وكثيراً ما تكتنف التشوهات الجهاز العضلي الهيكلي وهي قابلة للإصلاح بعد الولادة.

متلازمة الشذوذ هي مجموعة اضطرابات وشذوذات تحدث مع بعضها ولها سبب عام واحد ونوعي. ويشير هذا المصطلح إلى أن التشخيص قد وضع، وأن اختطار المعاودة معروف. وعلى عكس **التصاحب** الذي يعبر عن ظهور شذوذين أو أكثر غير عشوائيين حيث يحدثان سوية بتكرار كبير أكثر من احتمال تصاحبهما مصادفة ولكن لم يتعين سبب محدد لوجودهما أو تصاحبهما. ومن الأمثلة على التصاحبات: CHARGE وهي الحروف الأولى من مكوناتها وتعني (Colobomas الثلامات، Heart defects العيوب القلبية، Atresia of the choanae رتق المنعرجين، Retarded growth تراجع النمو، Genital anomalies الشذوذات التناسلية، Ear abnormalities الشذوذات الأذنية). VACTERAL وهي الحروف الأولى من شذوذات في (Vertebral الفقرات، Anal الشرج، Cardiac القلب، Tracheo Esophageal الرغامى والمريء، Renal الكلية، شذوذات الأطراف Limb anomalies). ومع أنها لا تؤلف تشخيصاً فإن التصاحبات مهمة لأن كشف واحد أو أكثر منها يحث على البحث عن المجموعات الأخرى.

العوامل البيئية ENVIRONMENTAL FACTORS

كان يفترض بأن العيوب الخلقية تنجم أساساً عن عوامل وراثية حتى بواكير الأربعينيات (1940) ومع اكتشاف غريغ بأن الحصبة الألمانية إذا أصابت الأم أثناء بواكير الحمل فإنها تسبب شذوذات لدى الجنين، فلقد أصبح واضحاً وعلى نحو فجائي بأن التشوهات الخلقية لدى الإنسان قد تكون ناجمة عن عوامل بيئية. بينت ملاحظات لنز في عام 1961 حول علاقة عيوب الأطراف باستخدام **التاليدوميد** إمكانية نفوذ الأدوية عبر المشيمة وإحداث العيوب الولادية (الشكل 1.7). ومنذ ذلك الوقت حُدِدت الكثير من العوامل التي يمكنها أن تكون ماسخة (العوامل التي تسبب العيوب الولادية) (الجدول 1.7).



الشكل 1.7: A. طفل مصاب بانعدام طرف واحد B. طفل مصاب بـنقص طرفي، فاليد مرتبطة بالجذع بعظم غير منتظم، وقد ولد الطفلان لوالدين تناولتا الثاليدوميد.

أسس مبحث المسوخ Principles of Teratology

لقد أمكن معرفة العوامل التي تحدد مدى إمكانية عامل ما في إحداث عيوب ولادية ووضع الأسس الإمساخية التي تشمل ما يلي:

1. يعتمد الاستعداد للإمساخ على النمط الجيني لمحصل الحمل والأسلوب الذي تتأثر بها هذه التركيبة الجينية مع البيئة. ويعدُّ الجنوم الوالدي هام أيضاً بالنظر إلى الاستقلاب الدوائي ومقاومة العدوى والعمليات الكيميائية الحيوية والجزيئية الأخرى التي تصيب المحصول الحمل.

2. يختلف الاستعداد للإمساخ بحسب مرحلة التطور عند التعرض. وإنَّ أشدَّ الفترات حساسية في إحداث العيوب الولادية هي ما بين الأسبوع الثالث إلى الثامن من الحمل وهي التكوين الجنيني. قد يكون لكل جهاز عضوي مرحلة أو أكثر من قابلية الاستعداد. فمثلاً يمكن أن يحدث الحنك المشقوق في مرحلة الكيسة الأريمية (اليوم

السادس) وأثناء تكون المَعْيَدَة (اليوم 14) وفي مرحلة البرعم الطرفي الباكر (الأسبوع الخامس) أو عندما تتكون الرفوف الحنكية (الأسبوع السابع)، بينما تحدث معظم الشذوذات أثناء التكون الجنيني، ولكن قد تتعرض العيوب أيضاً قبل هذه الفترة أو بعدها، أي لا توجد أي مرحلة من مراحل التطور الجنيني آمنة تماماً.

3. تعتمد مظاهر التطور الشاذ على جرعة التعرض للعامل الماسخ ومدته.

4. تعمل الماسخات بطرق (آليات) نوعية على الخلايا المتطورة والنسج لكي يبدأ فيها التكوين الجنيني الشاذ (الآليات المرضية). وقد تشمل الآليات تثبيط العمليات الكيميائية الحيوية أو الجزئية وقد تشمل الآليات المرضية موت الخلية أو تناقص تكاثر الخلايا أو التظاهرات الخلوية الأخرى.

5. مظاهر التطور الشاذ هي: الموت، والتشوهات، وتخلف النمو، والاضطرابات الوظيفية.

العوامل العدوائية Infectious Agents

تشمل العوامل العدوائية التي تسبب العيوب الولادية (الجدول 1.7) عدداً من الفيروسات وعلى رأسها فيروسات الحصبة الألمانية، ولكن القدرة على عيار أضرار المصل وتطور اللقاحات قد خفضت بوضوح حدوث العيوب الولادية الناجمة عن هذا السبب. ويوجد في الوقت الحاضر قرابة 85% من النسوة مُمنَّعات ضد هذا الفيروس.

ويشكل الفيروس المضخم للخلايا تهديداً خطيراً آخر. وغالباً ما لا تعاني الأم من أي أعراض عند الإصابة به لكن تأثيره على الجنين يمكن أن يكون ضاراً. وغالباً ما تكون العدوى مميتة، فإن لم تكن كذلك فالالتهاب السحائي الدماغى يسبب التخلف العقلي.

فيروس الهربس البسيط والحمق وفيروس العوز المناعي البشري (الإيدز) يمكنها أن تسبب عيوباً ولادية. ولكن الشذوذات المحرصة بالهربس نادرة وعادة ما تنتقل العدوى بما كمرض منقول جنسياً إلى الطفل أثناء الولادة. وعلى نحو مشابه يبدو أن فيروس العوز المناعي البشري (وهو سبب متلازمة عوز المناعة المكتسب الإيدز) له قدرة ماسخة ضعيفة. وتسبب العدوى بالحمق نسبة حدوث 20% من العيوب الولادية.

الجدول 1.7: الماسخات المرتبطة بالتشوهات البشرية

| مولد الإماسخ (الماسخ) | التشوه الخلقي |
|-------------------------------------|--|
| العوامل العدوائية | |
| فيروس الحصبة الألمانية | الساد العيني، الزرق، العيوب القلبية، الصمم، الأسنان. |
| الفيروس المضخم للخلايا | صغر الرأس، العمى، التخلف العقلي، موت الجنين. |
| فيروس الهربس البسيط | صغر العينين، صغر الرأس، عسر تنسج الشبكية. |
| فيروس الحماق | نقص تنسج الأطراف، التخلف العقلي، الضمور العضلي. |
| الفيروس المنبسط للمناعة البشرية | صغر الرأس، تراجع النمو. |
| داء المقوسات | استسقاء الرأس، التكتلات الدماغية، صغر العينين. |
| الزهري | التخلف العقلي والصمم السنسنة المشقوقة Spina. |
| العوامل الفيزيائية | |
| الأشعة X | صغر الرأس، السنسنة المشقوقة، الحنك المشقوق، عيوب الأطراف. |
| فرط الحرارة | انعدام الدماغ، السنسنة Spina المشقوقة، التخلف العقلي والعيوب الوجهية |
| العوامل الكيميائية | |
| الثاليدوميد | عيوب الأطراف، التشوهات القلبية. |
| أمينوبيريتين | انعدام الدماغ، استسقاء الدماغ، الشفة والحنك المشقوقان. |
| ثنائي فنييل الهيدانتوين (فنتوين) | متلازمة الهيدانتوين الجنينية، العيوب الوجهية، التخلف العقلي. |
| حمض الفاليريوك | عيوب الأنبوب العصبي، شذوذات قلبية وقحفية ووجهية وطرفية |
| ثلاثي الميثادايون | الحنك المشقوقات، العيوب القلبية، الشذوذات البولية التناسلية الهيكلية. |
| الليثيوم | التشوهات القلبية. |
| الأمفيتامينات | الحنك والشفة المشقوقين، والعيوب القلبية. |
| الورفرين | عسر التنسج الغضروفي، صغر الرأس. |
| مبطلات الأنزيم المحوّل للأنجيوتنسين | تخلف النمو، موت الجنين. |
| ACE | |
| الكوكايين | تخلف النمو، صغر الرأس، شذوذات سلوكية، انشقاق البطن. |
| الكحول | متلازمة الكحول الجنينية، شقوق جفنية قصيرة، نقص تنسج الفك، عيوب القلب، تخلف عقلي. |
| الإيزوتريتينوين (الفيتامين A) | اعتلال جنيني بالفيتامين A، أذنان صغيرتان ومشوّهتان، نقص تنسج الفك العلوي، الحنك المشقوق، عيوب قلبية. |
| المذيبات الصناعية | وزن ولادة منخفض، عيوب قحفية ووجهية، عيوب الأنبوب العصبي. |

| | |
|--|---|
| أعراض عصبية تشبه الفالج الدماغى. | الزئبق العضوى |
| تخلف النمو، اضطرابات عصبية. | الرصاص |
| | المهرمونات |
| تذكير الأعضاء التناسلية الأنثوية، التحام الشفرين وضخامة اليظر. | العوامل الأندروجينية (إيسترون، نور إيثيسترون) |
| تشوه الرحم وبوقى فالوب وأعلى المهبل، سرطان مهبل، خصيتان مشوهتان. | ثنائي إيثيل الستيلبيترول (DES) |
| تشوهات مختلفة، عيوب قلبية وعيوب الأنبوب العصبى وهى الأشيع. | السكرى الوالدى |

العدوى بالفيروسات الأخرى وفرط الحرارة

Other Viral Infections and Hyperthermia

لقد وصفت تشوهات بعد الإصابة الولادية بالحصبة والنكاف والتهاب الكبد وشلل الأطفال وفيروسات الإيكو والكوكساكى والإنفلونزا. وتشير الدراسات الاستباقية إلى أن التشوهات التي تتلو التعرض لهذه العوامل منخفضة إن لم تكن غير موجودة. إن العامل التضاعفى الذي يدخل بوساطة هذه العوامل العدوائية أو غيرها هو على الأغلب مولد الحمى، وإن ارتفاع حرارة الجسم هي من مولدات الإمساخ. وتشمل العيوب التي تنجم عن التعرض للحرارة المرتفعة غياب الدماغ والسنسة spina المشقوقة والتخلف العقلى وصغر العينين والشذوذات الوجهية. وبالإضافة إلى الأمراض الحموية فإن استعمال الأحواض الساخنة وحمامات الساونا يمكنها أن تولد ارتفاع حرارة كافية لتسبب حدوث العيوب الولادية.

ويسبب داء المقوسات والزهرى عيوباً ولادية، وينتقل طفلي داء المقوسات عن طريق اللحوم غير المطبوخة جيداً والحيوانات الأهلية ولاسيما القطط والبراز فى التراب الملوث بالمقوسة الغندية. وإن الشكل الوصفى لداء المقوسات المميت هو التكلس الدماغى.

التشعع Radiation

التشعيع المتأين يقتل بسرعة الخلايا التكاثرية ولذا يعد عاملاً ماسخاً قوياً، ويسبب فى الحقيقة أى نمط من العيوب الولادية بحسب الجرعة ومرحلة تطور محصول الحمل فى زمن التعرض للأشعة. ويعد التشعع الناجم عن الانفجار النووي مولداً للإمساخ. ومن بين النسوة

الحوامل اللاتسي تعرضن لإشعاع انفجار القنبلة الذرية فوق مدينتي هيروشيما وناغازاكي أجهضت 28% منهن، وولدت 25% منهن أطفالاً توفوا خلال عام من ولادتهم، وولدت 25% منهن ولداناً بعيوب ولادية شديدة تشمل الجهاز العصبي المركزي. ويعدُّ الإشعاع عاملاً مولداً للطفرات ويمكن أن يؤدي إلى تبدلات وراثية في الخلايا الإنشائية وما يتلوها من شذوذات.

العوامل الكيميائية Chemical Agents

يصعب تقييم دور العوامل الكيميائية والأدوية الصيدلانية في إحداث الشذوذات لدى البشر لسببين: (أ) تجرى معظم الدراسات بطريقة استيعادية تعتمد على ذاكرة الأم في تذكر التعرض لهذه المواد. و(ب) تأخذ الحوامل أعداداً كبيرة من الأدوية الصيدلانية. وفي دراسة صحية للمؤسسات الوطنية اكتشفت بأن الحوامل من النساء قد أخذن قرابة 900 دواء مختلف وبمعدل 4 لكل امرأة. وهناك فقط 20% من الحوامل لم يتناولن عقارات دوائية. ومع هذا الاستعمال الواسع للعوامل الكيميائية، إلا أن القليل نسبياً من هذه الأدوية الكثيرة المستعملة أثناء الحمل معروف بأنه مولد للإمساخ (ماسخ). وأحد الأمثلة هو التاليدوميد، وهو من الحبوب المنومة والمضادة للغثيان. إذ لوحظ في عام 1961 في ألمانيا الغربية أن تكرر حالات فقد الطرف أو النقص الطرقي (غياب جزئي أو كامل للأطراف)، وهو شذوذ نادر كحالة وراثية، قد ازداد فجأة (الشكل 1.7)، وقد أدت هذه الملاحظة إلى تحري القصص المرضية قبل الولادة للأطفال المصابين وإلى اكتشاف استعمال كثير من الأمهات مادة التاليدوميد في بواكير الحمل. وقد اكتشفت العلاقة السببية بين التاليدوميد والنقص الطرقي فقط لأن هذا الدواء وحده يسبب هذا الشذوذ غير العادي. ولو كان العيب ذا نمط أشيع كالشفة المشقوقة أو التشوهات القلبية لكانت علاقة التصاحب مع الدواء قد فاتت ولم تلاحظ بسهولة.

وتشمل الأدوية الأخرى ذات التأثير الماسخ مضادات الاختلاج كثنائي مثيل الهيدانتوين (الفينيتوين) وحمض الفالبرويك وثلاثي الميتايدون والتي تستخدم لدى المصابات بالصرع. إن ثلاثي الميتايدون وثنائي مثيل الهيدانتوين بصفة خاصة يسببان طيفاً واسعاً من الشذوذات التي تشكل نماذج واضحة لخلل التكون المورفولوجي المعروف باسم متلازمة ثلاثي

الميتادايون والهيدانتوين الجنينية. وإن الفلح الوجهي شائع بصفة خاصة في هاتين المتلازمتين. ويسبب حمض الفالبرويك أيضاً الشذوذات القحفية الوجهية وله ميل خاص لإحداث عيوب الأنبوب العصبي.

يشتهر بأن العوامل المضادة للذهان والمضادة للقلق (المركبات الكبيرة والصغيرة على التوالي) من مسببات التشوهات الخلقية. وقد اقترنت الفينوتيازينات المضادة للذهان والليثيوم كماسخات. ومع أن دلائل إمساخ الفينوتيازينات متضاربة، إلا أن المتعلقة بالليثيوم موثقة. ومهما يكن الأمر فإن استعمال هذه العوامل أثناء الحمل ينطوي على اختطار عالٍ.

وهناك ملاحظات مشاهة وضعت على استعمال مضادات القلق كالميروبامات والكلورديازيبوكسيد والديازيبام (الفاليوم). وقد أظهرت دراسة استباقية بأن شذوذات شديدة حدثت في 12% من الأجنة المتعرضين للميروبامات، و11% للمتعرضين للكلورديازيبوكسيد بالمقارنة مع 2.6% من الشواهد. أظهرت دراسات استعادية على نحو مشابه زيادة بلغت أربعة أمثال ذلك من الشفة المشقوقة مع الحنك المشقوق أو بدونه لدى أطفال الأمهات اللاتسي تناولن الديازيبام أثناء الحمل.

إنّ مضاد التخثر الورفارين من الماسخات أيضاً، ولكن الهيبارين لم يثبت عليه ذلك. وتسبب خافضات الضغط من غط مشبطات الأنزيم المحول الأنجيوتنسين (ACE) تخلفاً في النمو وسوء الوظيفة الكلوية وموت الجنين وقلة السائل السلويّ.

ويجب الحذر كذلك من عدد من المركبات الأخرى التي يمكن أن تخرب المضغة أو الجنين. وأبرزها بروبيل ثيوراسيل ويود البوتاسيوم (الدراق goitre والتخلف العقلي)، والستربتوميسين (الصمم)، والسلفون أميدات (اليرقان) ومضادات الاكتئاب كالإميرامين (تشوهات الأطراف) والتتراسيكلين (شذوذات العظام والأسنان)، والأمفيتامينات (شقوق الفم والشذوذات القلبية الوعائية)، والكينين (الصمم). ولقد تزايدت الأدلة أخيراً التي تبين بأنّ الأسبرين (الساليسيلات) وهو الأكثر استعمالاً أثناء الحمل يمكنه أن يؤدي تطور الأجنة إذا ما استخدم بكميات كبيرة.

ومن المشاكل المتزايدة في مجتمعات هذه الأيام ظهور تأثير الأدوية الاجتماعية مثل دواء LSD (ثنائي أثيل أميد حمض الليسرجيك)، PCP (الفينيسيكليدين أو غبار الملاك)،

والماريهوانا (الحشيش) والكحول والكوكايين. وقد سجلت حوادث شذوذات الأطراف وتشوهات الجهاز العصبي المركزي عند استعمال LSD. وقد بينت المراجعة الواسعة لأكثر من 100 منشور الاستنتاج بأن استعمال LSD النقي وبجرعات متوسطة لا تعد ماسخة ولا تسبب تلفاً جينياً. وعلى نحو مشابه لا توجد دلائل واضحة بأن حشيش الماريهوانا وPCP لها



الشكل 2.7: آ. ملامح خاصة لطفل مصاب بمتلازمة الكحول الجنينية ب. طفل مصاب بمتلازمة الكحول الجنينية مظهراً الكثير من أشكائها في الرسم، قد يعاني هؤلاء الأطفال من عيوب قلبية ووعائية وطرفية

¹ النثرة Phihrum: هي التلم العمودي في أوسط الشفة العلوية.

تأثير ماسخ. وأما الكوكاين فقد ثبت بأنه يسبب عيوباً خلقية ويرجح أن يكون ذلك بسبب تأثيره القابض للأوعية والمسبب لنقص الأكسجة.

ثمّة ارتباط موثق بين معاقرة الوالدة للكحول والشذوذات الخلقية. وتمثل هذه العيوب مع التخلف العقلي وتخلّف النمو متلازمة الكحول الجنينية (FAS) (الشكل 2.7). بل إن تناول الكحول بمقادير متوسطة أثناء الحمل قد يكون ضاراً بالتطور الجنيني. فالجهاز العصبي المركزي حساس جداً للكحول ويمكن أن يحدث اضطراب التطور العصبي المرتبط بالكحول (ARND) نتيجة التعرض للكحول. وإن نسبة وقوع FAS مع ARND سوية هي 1 من كل 100 ولادة حية. والأكثر من ذلك أصبح الكحول سبباً مؤدياً للتخلف العقلي.

لم يربط تدخين السجائر بعد بعيوب ولادية رئيسية، لكنه يسهم في نقص النمو داخل الرحم والولادة المبكرة، وثمّة أدلة بأنه يسبب اضطرابات سلوكية.

ولقد ظهر بأن الإيزوتريتينوين (13- سيس حمض الريتينويك) وهو مضاهي الفيتامين A يسبب تشوهاً نموذجياً يعرف باسم اعتلال الجنين بالإيزوتريتينوين أو اعتلال الجنين بالفيتامين A، ويوصف الدواء لمعالجة حب الشباب الكيسي وبعض الأمراض الجلدية المزمنة لكنه دواء ماسخ ويمكنه إحداث أي غمط من التشوهات. وحتى الأشكال الموضعية التطبيق من الريتينويدات مثل الإتريتينات قد يكون لها القدرة على إحداث الشذوذات. ومع التشجيع الحديث على استخدام الفيتامينات المتعددة والتي تحتوي حمض الفوليك، فهناك أعمال تشير إلى أن فرط استخدام الفيتامينات يمكنه أن يكون مؤدياً، فمعظمها يحتوي 8000 وحدة دولية من الفيتامين A على الأقل، أما تحديد المقدار المحتمل للأذى فأمر مختلف فيه. إلا أن معظم العلماء يوافقون بأن عتبة التأثير الماسخ هي 25000 وحدة دولية من هذا الفيتامين.

الهormونات Hormones

العوامل المذكورة لقد استخدمت في الماضي البروجستينات التخليقية كثيراً أثناء الحمل لمنع الإسقاط. وتعدّ البروجستينات من النمط إيثستيرون ونورإيثستيرون ذات فعالية مذكّرة بوضوح، وقد سجلت حالات كثيرة من توجه الأعضاء التناسلية الظاهرة في إناث الأجنة إلى أخذ الشكل الذكري (الإذكّار) وتتضمن هذه الشذوذات تضخم البظر المترافق بدرجات

مختلفة من التحام الثيتين الشفريّة الصفيّة.

المُعْطَلَاتُ الغُدِّيَّةُ هي عوامل خارجية المنشأ تتدخل في أعمال التنظيم الطبيعي للهرمونات التي تضبط عمليات التطور. والأشيع أن تتدخل هذه العوامل بعمل الإستروجين من خلال مستقبلاته لإحداث الشذوذات التطورية في الجهاز العصبي المركزي والجهاز التناسلي. أصبح معروفاً منذ مدة بأن الإستروجين التخليقي ثنائي أثيل الستيلستروال الذي استخدم لمنع الإسقاط يرفع نسبة وقوع سرطانات المهبل وعنق الرحم لدى النسوة اللاتي تعرضن له في الرحم. والأكثر من ذلك أن هناك نسبة عالية من هؤلاء النسوة يعانين من سوء الوظيفة التناسلية وهي في جزء منها نتيجة وجود تشوهات خلقية في الرحم والأنابيب الرحمية وأعلى المهبل. ويمكن أن تصاب الأجنة الذكور بالأذى أيضاً حيث تظهر لديهم تشوهات الخصى وتحليل النطاف الشاذ. وعلى أي حال وبعكس الإناث لا تزداد لديهم نسبة اختطار سرطانات الجهاز التناسلي.

وهناك اهتمام في هذه الأيام بدراسات متعددة حول الإستروجينات البيئية وتأثيرها على الأجنة قبل الولادة، فنقص تعداد النطاف وازدياد حدوث سرطانات الخصى والمبال التحتاني وتشوهات أخرى في الجهاز التناسلي عند البشر بالمشاركة مع شذوذات الجهاز العصبي المركزي (تذكير دماغ الأنثى وتأنيث دماغ الذكر) في الأنواع الأخرى العالية التعرض البيئي قد رفعت التنبيه للتأثيرات المؤذية الممكنة لهذه العوامل والتي يتشكل أكثرها من الكيمائيات المستخدمة في الأغراض الصناعية ومبيدات الهوام.

مانعاتُ الحملِ القَمْوِيَّةُ، **حبوبُ منع الحمل،** تحتوي هذه الأدوية الإستروجينات والبروجستوجينات، ويبدو أن لها قدرة خفيفة على الإمساخ. ولما كانت الهرمونات الأخرى كثنائي إثيل الستيلستروال تسبب الشذوذات فيجب قطع مانعات الحمل القموية عند الشك بوجود الحمل.

الكورتيزون. أظهرت الأعمال المخبرية على نحو متكرر بأن الكورتيزون المحقون للفران والجرذان في مراحل معينة من الحمل يسبب نسبة عالية من انشقاق الحنك لدى أنسائها أو صغارها، وعلى أي حال لا يمكن اتهام الكورتيزون كعامل بيئي يسبب انشقاق الحنك لدى البشر.

أمراض الأم Maternal Disease

الداء السكري يسبب اضطراب استقلاب السكريات أثناء الحمل ارتفاع نسبة وقوع الإملاص وموت الولدان وضخامة الولدان الشاذة والتشوهات الخلقية. ويبلغ اختطار التشوهات لدى أطفال السكريات 3-4 أمثال أطفال غير السكريات. وقد سجلت نسبة أعلى بحوالي 80% لدى أطفال السكريات المصابات بالداء منذ مدة طويلة. وتتضمن الأشكال الملاحظة من التشوهات: سوء التكون الذنبسي (السرينومليا sirenornelia).

ولم تحدد بعدُ العوامل المسؤولة عن هذه الشذوذات ، مع أن الدلائل المتوفرة توحي بأن تبدلات عيار السكر تقوم بدورٍ في ذلك وأنَّ الإنسولين ليس عاملاً ماسخاً. وتبين في هذا المجال وجود علاقة واضحة بين شدة الإصابة لدى الأم ومدتها ووقوع التشوهات لدى الجنين. وكذلك ينقص الضبط الدقيق لاستقلاب الأم بجرعات عالية من الإنسولين قبل الحمل ينقص من حدوث التشوهات. ولكن هذه المعالجة على أي حال تزيد من تكرار نوب نقص سكر الدم وشدها. وقد أظهرت دراسات عديدة على الحيوانات أنَّ جنين الثدييات يعتمد على الغلوكوز كمصدر للطاقة عند تكوين المَعْيَدَة والجهاز العصبي، ولذلك فإنَّ نوب نقص السكر ولو كانت قصيرة الأمد تعدُّ عاملاً ماسخاً. ولذلك يجب الحذر وتوخِّي الحيطَة عند تدبير الحامل السكرية. وفي حالة السكري غير المعتمد على الإنسولين يمكن استخدام خافضات السكر الفموية. وتتضمن هذه العوامل مركبات السلفونيل يوريا والبغوانيد، وقد اتهم الصنفان بأتهما ماسخان للأجنة.

بيلة الفينيل كيتون. إنَّ الأمهات المصابات ببيلة الفينيل كيتون (PKU) يعانين من عوز أنزيم هيدروكسيلاز الفينيل ألانين مما يؤدي إلى زيادة تركيز الفينيل ألانين في المصل ولذا يقع أطفالهن تحت اختطار حدوث التخلف العقلي وصغر الرأس والعيوب القلبية. وأما النساء المصابات ببيلة الفينيل ألانين اللواتي يتبعن حمية غذائية ناقصة الفينيل ألانين قبل الحمل فينقص لديهن اختطار حدوث الإصابات المشاهدة لدى عموم السكان.

الأعواز الغذائية Nutritional Deficiencies

مع أنَّ الكثير من حالات العوز الغذائي ولا سيَّما أعواز الفيتامينات قد ثبت بأنها عوامل

ماسخة لدى حيوانات المختبر لكن الدلائل على ذلك لدى البشر ضئيلة. وهكذا وباستثناء الفدامة cretinisme المتوطنة الناجمة عن عوز اليود فلم تكتشف مضاهئات لحالة حيوانات المختبر. وعلى أي حال فهناك أدلة تشير إلى أن ضعف التغذية الوالدية قبل الحمل وأثناءه تسهم في حالة نقص وزن الوليد وحدوث العيوب الولادية.

البدانة Obesity

تعرّف البدانة قبل الحمل بأن يكون مشعر كتلة الجسم BMI أكبر من 29 كغ/م²، وتتصاحب البدانة في هذه الحال بزيادة ضعف إلى ثلاثة أضعاف اختطار الحمل بطفل مصاب بعيب في الأنبوب العصبي. ولم تحدد الأسباب ولكنها قد تتعلق باضطرابات استقلال الأم المتعلقة بالغلوكوز والإنسولين أو العوامل الأخرى الممكنة.

نقص التأكسج Hypoxia

يحدث نقص التأكسد تشوهات خلقية بدرجات متفاوتة وكبيرة في حيوانات التجربة. وفيما إذا كانت الحالة تنطبق على البشر لا تزال تحتاج للدراسة والنظر. مع أنه من الملاحظ بأن الأطفال المولودين في المرتفعات أخف وزناً وأصغر من المولودين على مستوى سطح البحر أو قربه، ولكن لم تلاحظ زيادة في نسبة وقوع التشوهات الخلقية لديهم عن غيرهم. بالإضافة إلى ذلك فإن النسوة المصابات بأمراض قلبية مُزَرَّقة يلدن أطفالاً صغاراً ولكن من دون تشوهات خلقية واضحة.

المعادن الثقيلة Heavy Metals

لاحظ الباحثون في اليابان منذ عدة سنوات بأن الأمهات اللاتسي يخضعن لنظام غذائي يتألف من الأسماك بصفة رئيسية يلدن أطفالاً يعانون من أعراض عصبية متعددة تشبه الشلل الدماغي. وقد أظهرت الفحوص المتقدمة أن تلك الأسماك تحتوي نسبة عالية وغير طبيعية من الزئبق العضوي وكانت قد أدخلت إلى شواطئ خليج ميناماتا ومياه الشواطئ الأخرى في اليابان من قبل الصناعات الكبيرة. ولم تُلاحظ الأمهات أي أعراض على أنفسهن مما يدل على أن الأجنة أكثر حساسية للزئبق من الأمهات. وقد شوهدت ملاحظات مماثلة في الولايات المتحدة الأمريكية عندما رُسَّت حبوب الذرة بمبيدات الفطور التي تحتوي الزئبق

وغذيت بها الخنازير ثم تناولت الحوامل لحوم هذه الخنازير. على نحو مشابه في العراق إذ أصيب الآلاف من الأطفال بعد تناول الأمهات حبوب القمح المعالجة بمبيدات الفطريات التي تحتوي الزئبق.

وأما الرصاص فقد تصاحب بزيادة الإسقاطات وتخلّف النمو والاضطرابات العصبية.

الإمساخُ بواسطة الذكور MALE-MEDIATED TERATOGENESIS

أشارت عدة دراسات بأنّ التعرض للمواد الكيميائية والعوامل الأخرى مثل إثيل النتروز يوريا والإشعاع يمكن أن يسبب الطفرات في الخلايا الإنتاشية الذكرية. وقد ربطت التحريات الوبائية التعرض الأبوي المهني والبيئي للزئبق والرصاص والمذيبات الكيميائية والكحول والتدخين والمركبات الأخرى بالإسقاطات التلقائية مع نقص وزن الولادة والعيوب الولادية. ويعدّ العمر الأبوي المتقدم عاملاً في زيادة اختطار حدوث عيوب الأطراف والأنبوب العصبي ومتلازمة داون والطفرات الجسدية السائدة الحديثة. ويعدّ الأب الأصغر من سن 20 سنة ذا اختطار عالٍ نسبياً في إنجاب أطفال بعيوب ولادية. بل إن انتقال السمية المتوسطة بطريق الأب ممكنة عبر السائل المنوي، ومن التلوث البيئي المتري بسبب الكيمائيات التي تدخل إلى المنزل بثياب العمل التي يرتديها الوالد. وأظهرت الدراسات بأنّ الذكور الذين ولدوا بعيوب ولادية لديهم اختطار أكثر من الضعف بأن يولد لهم أطفال مصابون بالعيوب الولادية.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

الوقاية من العيوب الولادية Prevention of Birth Defects

يمكن الوقاية من كثير من العيوب الولادية، فمثلاً تقلدّم الماء الميودن والملح الميودن يمنع حدوث التخلف العقلي التشوهات العظمية الناجمة عن الغدامة². وينقص إخضاع الأمهات السكريات والمصابات ببيلة الفنيل كيتون للضبط الاستقلابي الشديد قبل الحمل وأثناءه من نسبة وقوع العيوب الولادية. وتخفّض إضافة الفولات من نسبة وقوع عيوب الأنبوب

² الغدامة cretinism: هو نقص التطور عند الأطفال بسبب الغدة الدرقية.

العصبي مثل السنسنة المشقوقة وانعدام الدماغ. وينقص تجنب معاقرة الكحول وتناول الأدوية الأخرى أثناء جميع مراحل الحمل من نسبة وقوع العيوب الولادية. وتبدأ السيطرة العامة على جميع استراتيجيات الوقاية بالمداخلات قبل الحمل ويساعد مثل هذا الأسلوب على الوقاية من ولادة أطفال ناقصي الوزن عند الولادة.

ولابد للطبيب الذي يصف دواء لأنثى في سن الإنجاب أن يراعي احتمال وجود الحمل ومدى قدرة المركب الموصوف على إحداث الإمساخ. ويوجد حالياً المئات من الأطفال الذين ولدوا مع وجود عيوب قحفية ووجهية وقلبية وأنبوبية عصبية ناجمة عن تناول الريتينويدات (الاعتلال الجنيني بالفيتامين A). وتستعمل هذه المركبات في معالجة العُد الكيسي (الإيزوترتينوين، 13- سيس حمض الريتينويك) وهو فعال أيضاً بالتطبيق الموضعي (الريتين A) لمعالجة العُد الشائع وإنقاص التعضنات. إن المركبات الفموية قوية جداً في إحداث الإمساخ وتفترض الدلائل الحديثة بأن المركبات الموضعية قد تسبب شذوذات أيضاً إذ إن المصابة بالعُد تكون صغيرة السن ولذا فهي نشيطة جنسياً، ولذلك يجب أن تستخدم هذه المركبات بحذر شديد.

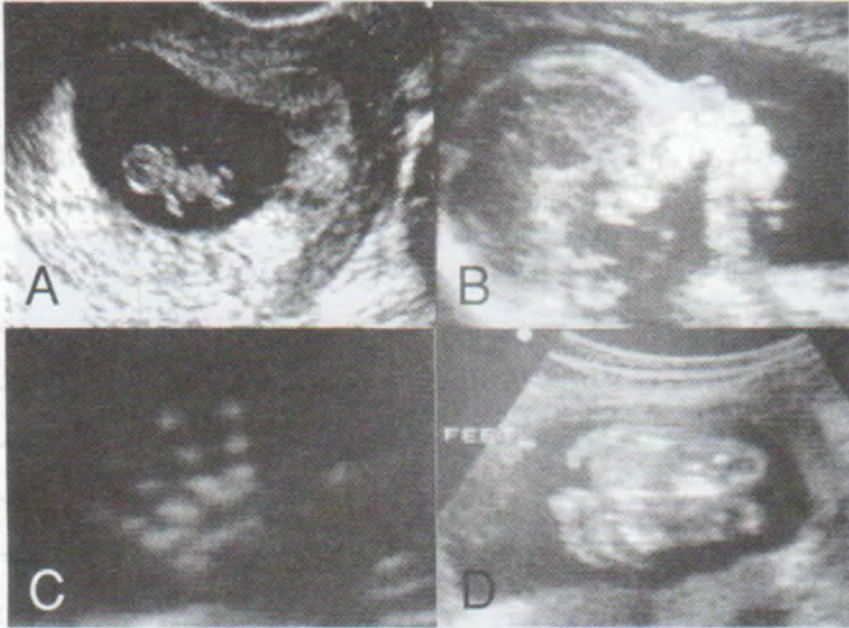
التشخيص قبل الولادة Prenatal Diagnosis

يملك المتخصص بمراحل ما قبل الولادة عدة أساليب لتقييم نماء الجنين ضمن الرحم وتطوره، بما في ذلك فائق الصوت، وبزل السلى واعتيان الزغابات المشيمية وتحري المصل الوالدي. وبالمشاركة بينها، فإن هذه الطرق مصممة لاكتشاف التشوهات والشذوذات الوراثية والنمو الجنيني الإجمالي ومضاعفات الحمل كالشذوذات المشيمية أو الرحمية. وإن استخدامهما ووضع المعالجات داخل الرحم ينذر بمفاهيم جديدة حيث يعد الجنين كائناً مريضاً الآن.

تخطيط الصدى ULTRASONOGRAPHY

يمثل تخطيط الصدى طريقة غير باضعة تستخدم الأمواج الصوتية العالية التواتر المرتدة من النسيج لوضع صورة بناء عليها. ويمكن تطبيق الأسلوب عبر البطن أو المهبل وفي هذه الحالة الأخيرة يمكن إنتاج صور عالية المعالجة والتحليل (الشكل 3.7). وفي الحقيقة، فإن هذه

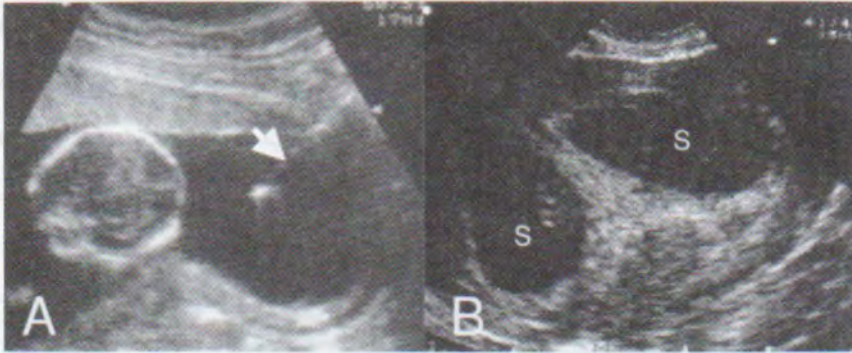
الطريقة التي طورت منذ الخمسينيات قد تطورت حالياً إلى درجة إمكانية استكشاف الجريان الدموي في الأوعية الكبيرة، وحركة صمامات القلب وجريان السوائل في الرغامي والقصبات. وإن هذه الطريقة مأمونة وشائعة الاستخدام وإن 80% من الحوامل الأمريكيات يخضعن للتحري بهذه الوسيلة مرة واحدة على أقل تقدير.



الشكل 3.7: أمثلة على فعالية تخطيط الصدى في التصوير الجنيني، A. جنين بعمر 6 أسابيع B. منظر جانبي لوجه الجنين C. اليد D. القدمان

تتضمن المتشابكات parameters الهامة التي يظهرها تخطيط الصدى: خصائص الجنين بالنسبة بحسب العمر والنمو، ووجود أو غياب الشذوذات الخلقية، وحالة البيئة الرحمية بما في ذلك كمية السائل السلوي (الشكل 4.7 A)، ووضع المشيمة وجريان الدم السري وفيما إذا كان هناك حمل متعدد (الشكل 4.7 B). وتستعمل جميع هذه العوامل لتحديد الأسلوب المناسب في تدبير الحمل.

فتحديد نمو الجنين وعمره أمر حاسم في التخطيط لتدبير الحمل ولاسيما بالنسبة للأجنة الناقصي الوزن عند الولادة. وتظهر الدراسات في الحقيقة بأن تدبير الحمول بالأجنة الناقصة



الشكل 4.7: A. صورة فائق الصوت تظهر وضع حجم الجنين وموضع الإبرة في الجوف السلوي (السهم) أثناء بزل السلوي. B. توأم ، يظهر الصوت الفائق وجود كيسين حَمَلِيَّيْن (S).

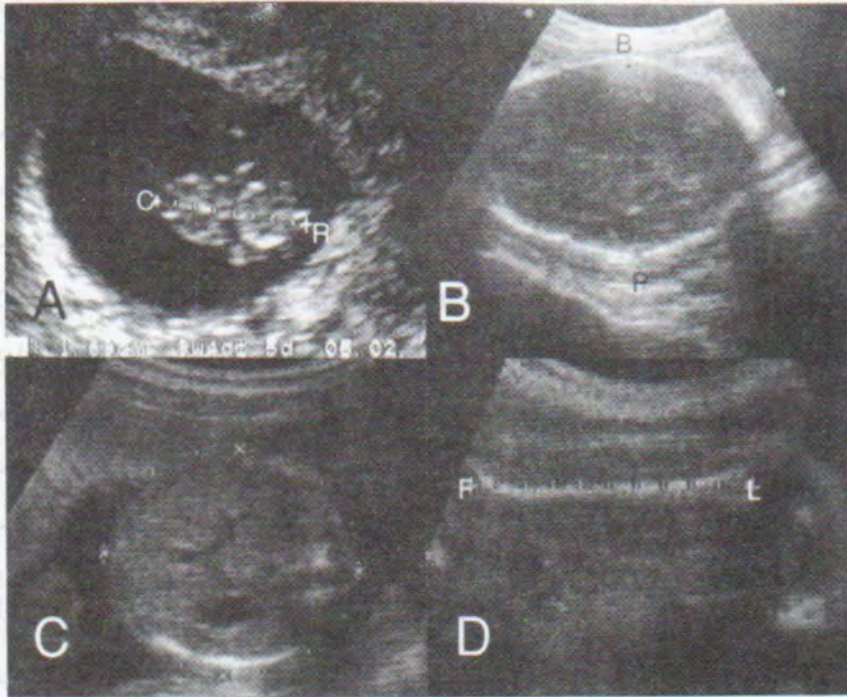
الوزن بناء على التحري بالصدى الفائق قد أنقص معدل الوفيات بمقدار 60% من الحمول غير المراقبة بالصدى. ويمكن تقييم العمر والنمو بقياس الطول التاجي المقعدي أثناء الأسبوعين الخامس والسادس من الحمل. وبعد ذلك نشارك قياسات أخرى بما في ذلك القطر بين العظمين الجداريين (BPD) في القحف، وطول الفخذ، ومحيط البطن (الشكل 5.7). وإنَّ القياسات المتعددة لهذه المتغيرات parameters مع مرور الزمن تثبت القدرة على تحديد درجة نمو الجنين.

وتتضمن التشوهات التي يمكن تحديدها بالصدى أو فائق الصوت: عيوب الجهاز العصبي وغياب الدماغ والسنسة المشقوقة (انظر الفصل 19)، وعيوب الجدار البطني كالقيلة السرية وانشقاق البطن الخلقي (انظر الفصل 13). وعيوب القلب (انظر الفصل 11) والعيوب الوجهية بما في ذلك انشقاق الشفة والحنك (انظر الفصل 15).

تَحَرِّي مَصَلِّ الأُمّ MATERNAL SERUM SCEENING

يؤدي البحث عن الواسمات الكيميائية الحيوية لحالة الجنين إلى تطور اختبارات تحري مصل الأم. وأحد هذه الاختبارات هو كشف تركيز البروتين الجنيني الألفي في المصل AFP، وينتج هذا البروتين طبيعياً من كبد الجنين في حوالي الأسبوع 14، ويدخل إلى الدوران الوالدي عبر المشيمة. وهكذا تزداد تراكيز AFP في مصل الأم في الأثلوث الثاني من الحمل

ثم يبدأ هبوطاً ثابتاً بعد الأسبوع الثلاثين من الحمل. وأما عند وجود عيوب في الأنبوب العصبي وشذوذات أخرى متعددة بما في ذلك القيلة السرية والشق البطني وإكشاف (انقلاب للخارج) المثانة ومتلازمة الشريط السلوي والإمساخ العجزي العصبي والرتق المعوي فإن مستوى تركيز AFP يزداد في السائل السلوي ومصل الأم. وأما في حالات أخرى فإن هذا العيار ينقص مثل متلازمة داون وثلاثية الصبغي 18 وشذوذات الصبغيات الجنسية وتثلث الصيغة الصبغية. وتتصاحب هذه الحالات بانخفاض تركيز المصل من هرمون hCG (موجهة المناسل المشيمية البشرية) والإستريول غير المقترن. ولذلك فإن تحريات مصل الأم تعد طريقة غير باضعة نسبياً وتقدم تقييماً مبدئياً حول عافية الجنين.



الشكل 5.7: صور بفائق الصوت تظهر القياسات المستخدمة لتقييم نمو الجنين A. الطول التاجي المقعدي (C-R) لجنين في الأسبوع السابع. B: القطر بين الجدارين في الجمجمة (B-P)، C. المحيط البطني D. الطول الفخذي F-L.

بَزْلُ السَّلَى AMNIOCENTESIS

تُدخل إبرة عبر البطن إلى الجوف السَلَوِيّ أثناء بزل السَلَى (ويتحدد بفائق الصوت، الشكل A 4.7) ويسحب من السائل مقدار 20-30 مل. ونظراً للحاجة إلى هذه الكمية من السائل فإن هذا الإجراء لا ينجز عادة قبل الأسبوع 14 من الحمل عندما تتوفر كمية كافية من السائل ودون حدوث خطورة على الجنين. وإن اختطار فقدان الجنين بسبب الإجراء هو بحدود 1% وهو أقل من ذلك في المراكز الحاذقة بإجراء هذا العمل.

ويحلل هذا السائل لتحري عوامل كيميائية حيوية مثل AFP (البروتين الجنيني الألفائي) وأنزيم إستراز الأسيتيل كولين. بالإضافة إلى ذلك فإن الخلايا الجنينية السابحة في السائل السَلَوِيّ يمكن استخلاصها واستعادتها واستخدامها في التنميط النووي في الطور التالي، والتحليلات الوراثية الأخرى (انظر الفصل الأول). وللأسف فإن الخلايا المستحصلة لا تنقسم بسرعة ولذلك يجب توطيد الخلايا المزروعة والتي تحتوي محذثات التفتيل mitogens لتحقيق خلايا كافية قد وصلت إلى الطور التالي من أجل التحليل. وتتطلب هذه الفترة الزمنية 8-14 يوماً ولذا يتأخر وضع التشخيص. وحالما نحصل على الصبغيات يمكن تحديد التبدلات الصبغية الرئيسية مثل الإزفاء translocation والتحطم وثلاثيات الصبغيات وأحاديات الصبغي. وباستخدام التلوين الخاص (مثل غيمزا) وطرق التحليل العالية يمكن إجراء نماذج تشريط الصبغيات. والأكثر من ذلك وبعد تحديد متواليات الجينوم الآن فإن الأدق في التحليل الجزيئي هو استخدام تفاعل سلسلة البوليميراز (PCR) وطرق التنميط الجيني وكلها تزيد من مستوى استكشاف الشذوذات الوراثية.

اعتيانُ الزُّغاباتِ المشيمية CHORIONIC VILLUS SAMPLING (CUS)

يجري اعتيان الزُّغاباتِ المشيمية بإدخال إبرة عبر البطن أو المهبل إلى الكتلة المشيمية ثم رشف 5-30 مغ من النسيج الزغابي. ويمكن فحص الخلايا مباشرة، ولكن قد تكون دقة النتائج غير ثابتة بسبب التكرار العالي لأخطاء الصبغيات في المشيمة الطبيعية. ولذلك تعزل الخلايا من لب اللحم المتوسطة باستخدام الترسين في الأرومة الغازية الخارجية وزرعها. وبسبب الحصول على كميات كبيرة من الخلايا يكفي 2-3 أيام في المزرعة للسماح بإجراء

التحليل الوراثية الجينية. ولذلك يكون زمن الحصول على الخصائص الجينية للجنين أقصر منه بالمقارنة مع بزل السلى. ولكن اختطار فقدان الجنين بسبب اعتيان الزغابات المشيمية يساوي ضعف اختطار فقدان الجنين بسبب بزل السلى. وثمة مؤشرات على أن هذا الإجراء يحمل زيادة اختطار عيب الاختزال الطرفي.

لا تطبق هذه الاختبارات التشخيصية قبل الولادة كقاعدة روتينية بصفة عامة (مع أن تخطيط الصدى أصبح أسلوباً روتينياً) وإنما يحتفظ بها للحمول العالية الاختطار. ومن دواعي استعمال هذه الاختبارات ما يلي: (1) عمر الأم المتقدم (35 سنة فما فوق). (2) وجود قصة عائلية بوجود عيوب في الأنبوب العصبي. (3) حمل سابق مترافق بشذوذ صبغي مثل متلازمة داون. (4) وجود شذوذات صبغية في أحد الأبوين. (5) الأم حامل لاضطراب محمول على الصبغي الجنسي X.

المعالجة الجنينية Fetal therapy

نقل الدم الجنيني FETAL TRANSFUSION

يمكن نقل الدم للجنين باستخدام فائق الصوت كمرشد لإدخال الإبرة إلى وريد الحبل السري الجنيني ثم نقل الدم مباشرة للجنين في حالات فقر الدم الجنيني الناجمة عن الأضداد الوالدية أو أسباب أخرى.

المعالجة الطبية الجنينية FETAL MEDICAL TREATMENT

يمكن معالجة عدوى الجنين واضطرابات النظم القلبية الجنينية وتعطل الوظيفة الدرقية والاضطرابات الطبية الأخرى بطريق تطبيق المعالجة للأم التي يمكن أن تعبر المشيمة لتصل إلى الجنين. وكذلك يمكن في بعض الحالات معالجة الجنين بالعوامل الطبية مباشرة بالحقن العضلي في منطقة العضلة الأليوية أو بطريق الوريد السري.

الجراحة الجنينية FETAL SURGERY

أصبح إجراء العمليات الجراحية على الأجنة أمراً ممكناً بسبب تقدم أجهزة الصدى

والعمليات الجراحية. ومهما يكن وبسبب زيادة الاختطار على الأم والطفل والحمل التالية فإن مثل هذه العمليات لا تجرى إلا في المراكز المجهزة بفرق عالية التدريب وعندما لا يكون هناك أي حل بديل. وهناك عدة أنماط من الجراحات يمكن إنجازها بما في ذلك وضع تحويلات لإزالة السوائل من الأعضاء والأجواف. مثلاً في حالة وجود أمراض الكلى الانسدادية في الإحليل. يمكن إدخال تحويلة ذنبية مضمفورة في مثانة الجنين. وتكمن المشكلة الأولى بالتشخيص الباكر بما يكفي قبل تخرب الكلى. والجراحة خارج الرحمية حيث يفتح الرحم وتجري العملية على الجنين مباشرة، وتطبق لإصلاح الفتوق الحجابية الخلقية، وإزالة الآفات الكيسية في الرئتين (أشباه الغدية)، وإصلاح عيوب السنسنة spina الشوكية. وتعدُّ عمليات إصلاح الفتوق والآفات الرئوية ذات نتائج جيدة إذا كانت تطبق معايير الإنتقاء على الحالات الخاصة والملائمة. وإحدى هذه المعايير هي الموت المؤكد للجنين بدون إجراء الجراحة. وأما جراحات عيوب الأنبوب العصبي فيعتبرها خلاف لأن مثل هذه الشذوذات غير مهددة للحياة. ومع أن الأدلة غير جازمة بأن إصلاح الآفة يحسن الوظيفة العصبية لكنها قد تُلطف الاستسقاء الدماغى المرافق بتحرير الحبل الشوكي المرتخي وتمنع انفتاق المخيخ عبر الثقبية العظمى (انظر الفصل 19، الصفحة 527).

زَرْعُ الخليةِ الجذْعَةِ والمعالجةُ الجينيةُ

STEM CELL TRANSPLANTATION AND GENE THERAPY

لما كان الجهاز المناعي لا يتطور عند الجنين قبل الأسبوع 18 من الحمل فمن الممكن زرع الخلايا أو النسج قبل هذا الوقت دون أن يحدث رفض مناعي. وتركز البحوث في هذا المجال على الخلايا الجذعة المولدة للدم لمعالجة اضطرابات العوز المناعي والاضطرابات الدموية المنشأ. والأبحاث جارية أيضاً للمعالجة الجينية في أمراض الاستقلاب الوراثية كداء تاي ساكس والتليف الكيسي.

ملخص Summary

ثمة عوامل مختلفة من العوامل (الجدول 1.7، صفحة 180) معروفة بإحداثها للتشوهات الخلقية في حوالي 2-3% في جميع الولدان الأحياء. وتتضمن هذه



العوامل الفيروسات كالخصبة الألمانية ومضخمت الخلايا، والإشعاع، والأدوية كالتاليدوميد والأمينوبترين ومضادات الصرع ومضادات الذهان، والمركبات المضادة للقلق، والأدوية "الاجتماعية" مثل PCP والسجائر والكحول، والهرمونات مثل ثنائي إيثيل الستلستيرول، والأمهات السكريات. ويعتمد التأثير الماسخ على النمط الجيني للأم والجنين ومرحلة التطور عندما يحدث التعرض، وجرعة العامل ومدة التعرض. وتحدث معظم التشوهات أثناء فترة تكون الجنين (فترة الاستعداد للتشوه، من الأسبوع الثالث حتى الثامن) لكن الفترة الواقعة قبل ذلك وبعدها يكون فيها الجنين مؤهلاً للإصابة أيضاً ولذلك لا توجد فترة معينة محمية من مخاطر التشوه على نحو كامل. ويمكن الوقاية من كثير من العيوب الولادية، وتعتمد على بدء وسائل الوقاية قبل الحمل وزيادة انتباه الأطباء والنساء إلى عوامل الاختطار. وقد توفرت طرق مختلفة لتقييم نمو حالة الجنين وتطورها. ويمكن لفائق الصوت أن يحدد بدقة عمر الجنين ومتاببات parameters النمو واكتشاف الكثير من التشوهات. وإن تحري البروتين الجيني الألفي في مصل الأم يمكن أن يدل على وجود عيوب في الأنبوب العصبي أو شذوذات أخرى. وأما بزل السلى فيجري بإدخال إبرة في الجوف السلوي ثم تسحب كمية من السائل السلوي كعينة. ويمكن إجراء التحليل الكيميائي الحيوي عليه وكذلك يقدم الخلايا للزرع والتحليل الوراثي الجيني. وأما اعتيان الزغابات المشيمية فيتضمن رشف عينة نسيجية من المشيمة للحصول على الخلايا بقصد الدراسة الجينية الوراثية ولما كان كثير من هذه التحريات لها اختطار على حياة الجنين والأم فإنها لا تجرى إلا على الحمل العالية الاختطار (باستثناء التصوير بالصدى)، وتشمل عوامل الاختطار ما يلي: التقدم في عمر الأم (فوق سن 35 سنة)، ووجود قصة عائلية تدل على عيوب في الأنبوب العصبي، ووجود حمل سابق مع شذوذ صبغي. ووجود شذوذات صغية في أي من الأبوين، وأن تكون الأم حاملة لاضطراب مرتبط بالصبغي X.

ولقد اعتبر الطب الحديث الجنين كمريض يمكنه تلقي العلاج كنقل الدم والأدوية الخاصة بالأمراض وجراحة الجنين والمعالجة الجينية.

مشاكل للحل

1. أظهر نزل السلي ارتفاع البروتين الجنيني الألفي (AFP)، فما الذي يجب إدخاله في التشخيص التفريقي؟ وكيف يمكن تحديد أحد هذه التشخيصات؟
2. امرأة بعمر 40 سنة ذات حمل بعمر 8 أسابيع تقريباً، فما هي الاختبارات المتاحة لتحديد ما إذا كان جنينها مصاباً بمتلازمة داون؟ وماهي عوامل اختطار كل طريقة منها ومحاسنها؟
3. لماذا ينبغي تحديد حالة الجنين قبل الولادة؟ ما العوامل الوالدية أو العائلية التي تزيد من اهتمامك حول صحة الجنين؟
4. ما العوامل التي تؤثر على عمل الماسحات؟
5. امرأة شابة في الأسبوع الثالث من حملها أصيبت بارتفاع الحرارة (104 درجة فهرنهايت) وهي ترفض أخذ أي علاج لأنها خائفة من أذى الأدوية على الجنين. فهل هي مُحَقَّقة في ذلك؟
6. امرأة شابة تخطط لإنشاء عائلة وقد نصحت بتناول حمض الفوليك وفيتامينات أخرى. فهل يجب أن تتناول هذه الداعمات؟ وإذا كان الأمر كذلك متى عليها أخذها وما المقدار اللازم لها؟
7. امرأة مصابة بالسكري المعتمد على الإنسولين وهي تخطط لإنشاء عائلة (للحمل)، وتهتم باحتمال حدوث التأثيرات المؤذية لمرضها على الجنين، فهل اهتمامها بمحلّه وما الذي يمكنك أن تنصحه به؟

القراءة المقترحة

- Barlow S, Kavlock RJ, Moore JA, Shantz S, Sheehan DL, Shuey DL, Lary JM: Teratology Society Public Affairs Committee Position Paper: developmental toxicity of endocrine disruptors to humans. *Teratology* 60:365, 1999.
- Barnea ER, Hustin J, Jauniaux E (eds): *The First Twelve Weeks of Gestation*. Berlin, Springer-Verlag, 1992.
- Bendich A, et al.: Influence of maternal nutrition on pregnancy outcome: public policy issues. Introduction to Part V. *Ann N Y Acad Sci* 678:284, 1993.
- Boehm CE, Kazazian HH Jr: Prenatal diagnosis by DNA analysis. In Harrison MR, Golbus MS, Filly RA (eds): *The Unborn Patient: Prenatal Diagnosis and Treatment*. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1991.

- Brent RL, Beckman DA: Angiotensin-converting enzyme inhibitors, an embryopathic class of drugs with unique properties: information for clinical teratology counselors. *Teratology* 43:543, 1991.
- Brent RL, Holmes LB: Clinical and basic science from the thalidomide tragedy: what have we learned about the causes of limb defects? *Teratology* 38:241, 1988.
- Buehler BA, Rao V, Finnell RH: Biochemical and molecular teratology of fetal hydantoin syndrome. *Ped Neuro Genet* 12:741, 1994.
- Centers for Disease Control. Contribution of birth defects to infant mortality—United States, 1986. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 38(37):633, 1989.
- Colborn T, Dumanoski D, Myers JP: *Our Stolen Future*. New York, Dutton, 1996.
- Cooper RL, Kavlock RJ: Endocrine disrupters and reproductive development: a weight of evidence overview [review]. *J Endocrinol* 152(2):159, 1997.
- Cunningham FG, Gant NE, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD: Fetal abnormalities and acquired disorders. In *Williams Obstetrics*. 21st ed. New York, McGraw Hill, 2001.
- Dansky LV, Finnell RH: Parental epilepsy, anticonvulsant drugs, and reproductive outcome: epidemiologic and experimental findings spanning three decades; 2: human studies. *Reprod Toxicol* 5:301, 1991.
- Generoso WM, et al.: Mutagen induced fetal anomalies and death following treatment of females within hours after mating. *Mutat Res* 199:175, 1988.
- Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS (eds): *Syndromes of the Head and Neck*. 3rd ed. New York, Oxford University Press, 1990.
- Graham JM, Edwards MJ: Teratogen update: gestational effects of maternal hyperthermia due to febrile illnesses and resultant pattern of defects in humans. *Teratology* 58:209, 1998.
- Gray LE, Ostby J: Effects of pesticides and toxic substances on behavioral and morphological reproductive development: endocrine versus nonendocrine mechanisms. *Toxicol Ind Health* 14:159, 1998.
- Gregg NM: Congenital cataract following German measles in mothers. *Trans Ophthalmol Soc Aust* 3:35, 1941.
- Hales BF, Robaire B: Paternally mediated effects on development. In Hood RD (ed): *Handbook of Developmental Toxicology*. New York, CRC Press, 1997.
- Jones KL (ed): *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1988.
- Jones KL, Smith DW, Ulleland CN, et al: Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet* 1:1267, 1973.
- Kaufman RH, Binder GS, Gray PM, Adam E: Upper genital tract changes associated with exposure in utero to diethylstilbestrol. *Am J Obstet Gynecol* 128:51, 1977.
- Khatta KS, Moghtader GK, McMartin K, Berrera M, Kennedy D, Koren G: Pregnancy outcome following gestational exposure to organic solvents. *JAMA* 281:1106, 1999.
- Lammer EJ, et al: Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 313:837, 1985.
- Lenke RR, Levy HL: Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia: an international survey of untreated and treated pregnancies. *N Engl J Med* 303:1202, 1980.
- Lenz W: A short history of thalidomide embryopathy. *Teratology* 38:203, 1988.
- Lie RT, Wilcox AJ, Skjaerven R: Survival and reproduction among males with birth defects and risk of recurrence in their children. *JAMA* 285:755, 2001.
- Manning FA: General principles and applications of ultrasonography. In Creasy RK, Resnik R (eds.): *Maternal Fetal Medicine*. 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1999.
- McIntosh GC, Olshan AF, Baird PA: Paternal age and the risk of birth defects in offspring. *Epidemiology* 6:282, 1995.
- Nash JE, Persaud TVN: Embryopathic risks of cigarette smoking. *Exp Pathol* 33:65, 1988.

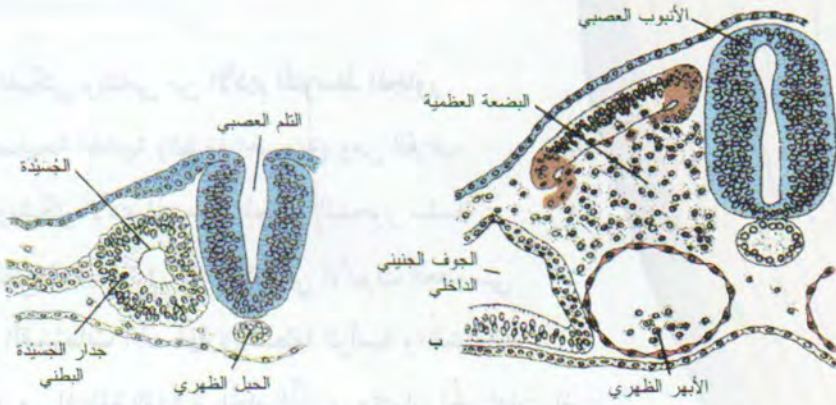
- Sadler TW, Denno KM, Hunter ES III: Effects of altered maternal metabolism during gastrulation and neurulation stages of development. *Ann N Y Acad Sci* 678:48, 1993.
- Sampson PD, et al.: Incidence of fetal alcohol syndrome and prevalence of alcohol-related neurodevelopmental disorder. *Teratology* 56:317, 1997.
- Schmidt RR, Johnson EM: Principles of teratology. In Hood RD (ed): *Handbook of Developmental Toxicology*. New York, CRC Press, 1997.
- Scioscia AL: Prenatal genetic diagnosis. In Creasy RK, Resnik R (eds.): *Maternal Fetal Medicine*. 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1999.
- Shaw GM, Todoroff K, Finnell RH, Lammer EJ: Spina bifida phenotypes in infants of fetuses of obese mothers. *Teratology* 61:376, 2000.
- Shenefelt RE: Morphogenesis of malformations in hamsters caused by retinoic acid: relation to dose and stage of development. *Teratology* 5:103, 1972.
- Shepard TH: *Catalog of Teratogenic Agents*. 7th ed. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1992.
- Spirt BA, Fordon LP, Oliphant M: *Prenatal Ultrasound: A Color Atlas With Anatomic and Pathologic Correlation*. New York, Churchill Livingstone, 1987.
- Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM (eds): *Human Malformations and Related Anomalies*, vols 1 and 2. New York, Oxford University Press, 1993.
- Wald N: Folic acid and prevention of neural tube defects. *Ann N Y Acad Sci* 678:112, 1993.
- Weaver DD: Inborn errors of metabolism. In Weaver DD (ed): *Catalogue of Prenatally Diagnosed Conditions*. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1989.
- Werler MM, Prober BR, Holmes LB: Smoking and pregnancy. In Sever JL, Brent RL (eds): *Teratogen Update: Environmentally Induced Birth Defect Risks*. New York, Alan R Liss, 1986.
- Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD: Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. *N Engl J Med* 333:1517, 1995.
- Wilson JG, Fraser FC: *Handbook of Teratology*, vols 1-3. New York, Plenum, 1977.
- Woods KA, Camach-Hubner C, Savage MO, Clark AJL: Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *N Engl J Med* 335:1363, 1996.

الفصل الثامن

جهاز الهيكل Skeletal System

يشأ الجهاز الهيكلي ويتنامى من الأديم المتوسط المجاور للمحور والصفیحة الجانبية (الطبقة الجسدية) ومن العُزف العصبي. ويشكل الأديم المتوسط المجاور للمحور سلسلة قِطْعِيَّة من القطع النسيجية في كلا جانبي الأنبوب العصبي تعرف باسم القُسيمات الجسدية في المنطقة الرأسية والجُسَيْدات somites من المنطقة القذالية باتجاه الذنب. وتتميز الجُسَيْدات إلى جزء بطني إنسي وهي البِضْعَةُ العظْمِيَّةُ وجزء ظهري جانبي (وحشي) وهي البضعة الجلدية العضلية. وتصبح خلايا البضعة العظمية في نهاية الأسبوع الرابع متعددة الأشكال وتشكل نسيجاً صوفياً واهناً هو اللحمية المتوسطة أو النسيج المضغي الضام (الشكل 1.8) ، وهو أمر وصفي للخلايا اللحمية المتوسطة أن تهاجر وتتمايز بطرق مختلفة. ويمكن أن تصبح أرومات ليفية وأرومات غضروفية أو أرومات عظمية (الخلايا المكونة للعظم). إنَّ قدرة اللَّحْمَةِ المتوسطة على تشكيل العظم ليست مقيدة بالبضعة العظمية لكنها تحدث أيضاً في طبقة الأديم المتوسط الجسدي من جدار الجسم، والتي تسهم الخلايا الأديمية المتوسطة في تكوين الحوض ووزار الكتف، وعظام

الأطراف الطويلة. وتتمايز خلايا العرف العصبي في المنطقة الرأسية إلى لُحمة متوسطة وتسهم في تكوين عظام الرأس والقحف. وكذلك تسهم الجُسَيْدات القذالية والقسيمات الجسدية في تكوين القبو vault القحفي وقاعدة الجمجمة. وتتمايز اللحمية المتوسطة الجلدية إلى عظام مباشرة في بعض العظام كالعظام المسطحة القحفية، وهي عملية تعرف باسم **التعظم الغشائي الداخلي** (الشكل 2.8). وتنشأ على أي حال من الخلايا اللحمية المتوسطة أولاً نماذج غضروفية هياكلية (زجاجية) ثم تتعظم بدورها بالتعظم الغضروفي الداخلي (انظر الشكل 5.8 و 13.8). وتناقش المقاطع التالية تطور معظم التراكيب العظمية وبعض شذوذاتها.



الشكل 1.8: تطور الجُسَيْدَة somite, آ. خلايا الأديم المتوسط المجاور للمحور مُرتبة حول الجوف الصغير ب. نتيجة التمايز المتقدم هي خلايا في الجدار البطني الإنسي، فقدت ترتيبها الظهاري وأصبحت لُحمية متوسطة. وبالإجمال أصبحت تدعى البضعة العظمية. والخلايا الموجودة في الجدار الظهري الجانبي (الوحشي) من الجُسَيْدَة تكون الطرف وعضلات الجدار الجسمي بينما تهاجر الخلايا الموجودة في الجزء الظهري الإنسي تحت الظهارة الظهرية المتبقية (البضعة الجلدية) لتكون البضعة العضلية.

الجمجمة Skull

يمكن تقسيم الجمجمة إلى قسمين: القحف العصبي والذي يشكل المحفظة الواقية حول الدماغ، والقحف الحشوي الذي يشكل هيكل الوجه.



الشكل 2.8: عظام الجمجمة الجنين بعمر 3 أشهر يظهر انتشار الأشواك العظمية من مراكز التعظم البدائية في العظام المسطحة من الجمجمة.

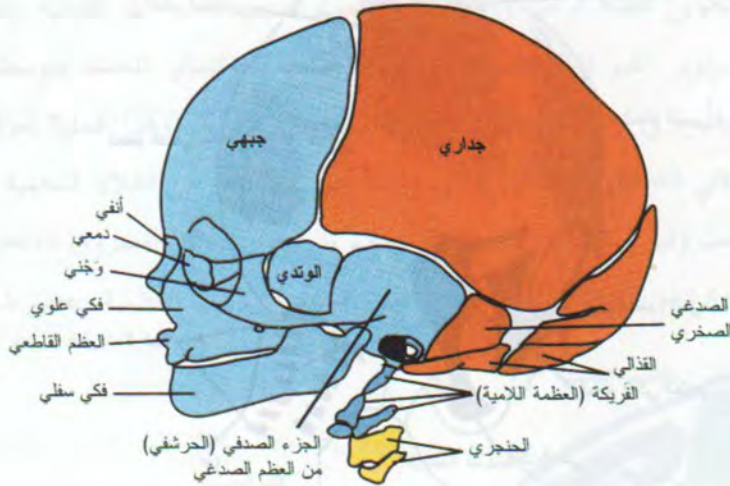
القحفُ العَصَبِيّ NEUROCRANIUM

وهو القحف العصبي الذي يمكن تقسيمه بسهولة إلى جزئين هما: (أ) الجزء الغشائي ويتألف من العظام المسطحة، والتي تحيط بالدماغ كقبو vault. (ب) الجزء الغضروفي ويكون عظام قاعدة القحف.

القحفُ العَصَبِيّ الغشائيّ Membranous Neurocranium

وهو القسم الغشائي من القحف ويشق من خلايا العرف العصبي والأديم المتوسط المجاور للمحور كما يظهر في (الشكل 3.8). وتغلف اللحمية المتوسطة من هذين المنشأين تغلف الدماغ وتشكل التعظم الغشائي. وتكون النتيجة عدداً من العظام المسطحة الغشائية المتميزة بوجود أشواك عظمية تشبه الإبر وتتشعب هذه الإبر مترقية باستمرار انطلاقاً من مراكز تعظم أولية باتجاه المحيط (الشكل 2.8). ومع تطور النمو أثناء الحياة الجنينية وبعد الولادة تكبر العظام الغشائية بنشوء طبقات جديدة على السطح الخارجي مع امتصاص

داخلي للعظم في الوقت ذاته بفعل الكاسرات العظمية.



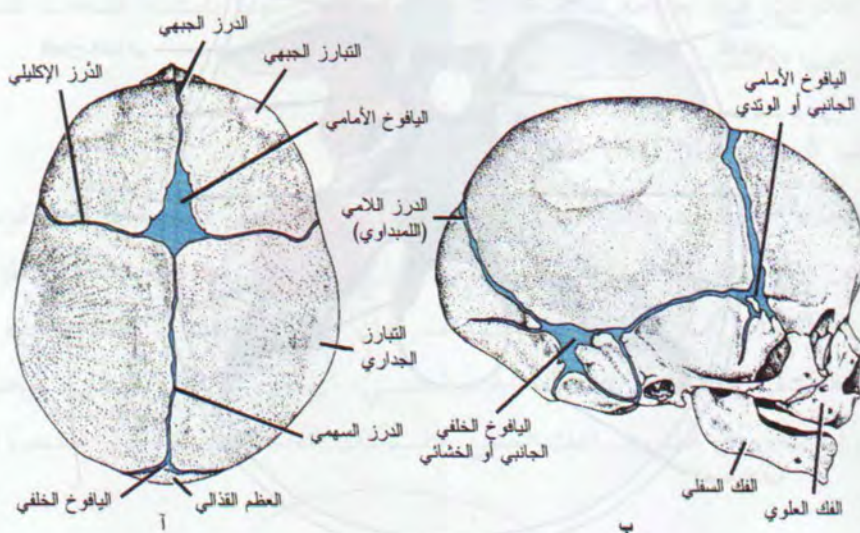
الشكل 3.8: تشتق تراكيب الجمجمة للرأس والوجه. واللحمة المتوسطة لهذه التراكيب من العرف العصبي (الأزرق)، والأديم المتوسط للصفحة الجانبية (أصفر) والأديم المتوسط المجاور للمحور (الجسيدات والقسمات الجسدية (الأحمر)).

جُمُجُمَةُ الوليد Newborn Skull

تكون العظام المسطحة للجمجمة عند الولادة معزولة عن بعضها برفاء ضيق من النسيج الضام وهي الدروز suturae والتي تشتق من مصدرين هما: خلايا العرف العصبي (الدروز السهمي)، والأديم المتوسط المجاور للمحور (الدروز الإكليلي أو التاجي). وفي نقاط التقاء أكثر من عظمين تصبح الدروز عريضة وتسمى اليوافيخ (الشكل 4.8)، وأبرزها اليافوخ الأمامي ويوجد عند التقاء العظمين الجداريين والعظمين الجبهيين. وتسمح الدروز لليوافيخ للعظام القحفية بالتراكب (القولبة) أثناء الولادة. ثم تعود العظام الغشائية بعد الولادة إلى مكانها الطبيعي وتبدو الجمجمة كبيرة ومدورة. وفي الحقيقة يبدو قبو الجمجمة كبيراً بالمقارنة مع المنطقة الوجهية الصغيرة (الشكل 4.8ب).

وتبقى عدة دروز ويوافيخ غشائية فترة طويلة بعد الولادة، كما تستمر عظام القبو بالنمو بعد الولادة، ولاسيما أن الدماغ يكون بحالة نمو. ومع أن الطفل في سن 7.5 سنوات يصل

قحفه إلى أقصى سعته تبقى بعض الدروز مفتوحة حتى البلوغ. ويمكن أن يقدم جس اليافوخ الأمامي وفي السنوات الأولى بعد الولادة معلومات قيمة مثلاً فيما إذا كان تعظم القحف يسير بصورة طبيعية، وفيما إذا كان الضغط داخل القحف طبيعياً.

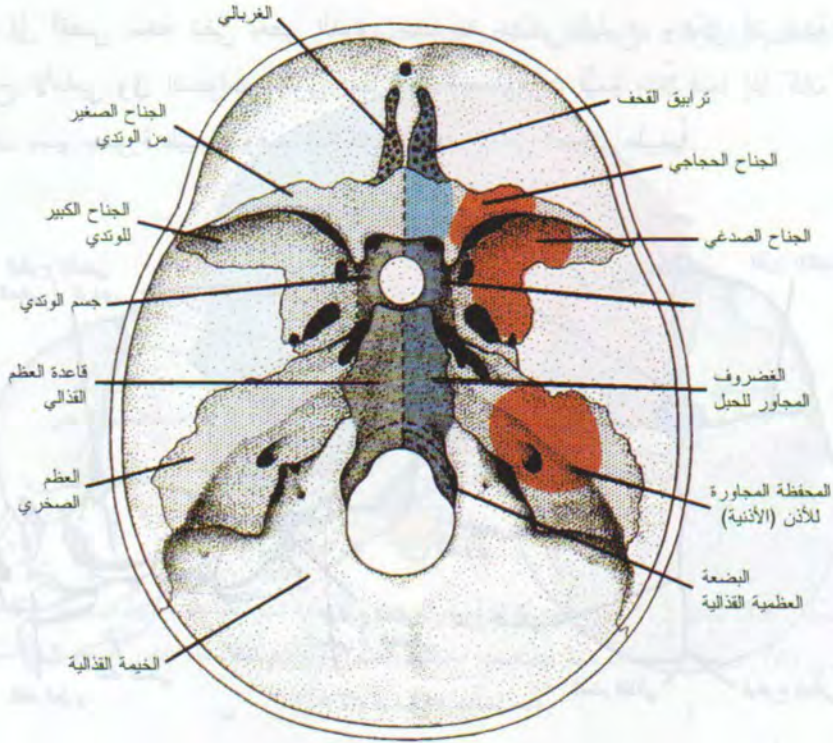


الشكل 4.8: جمجمة الوليد كما تشاهد من الأعلى في آ. ومن الجانب الأيمن في ب. لاحظ اليوافوخ الأمامية والخلفية والدروز. ينغلق اليافوخ الخلفي في حوالي الشهر الثالث بعد الولادة، وأما اليافوخ الأمامي فينغلق في منتصف السنة الثانية تقريباً، ويختفي كثير من الدروز أثناء حياة البلوغ.

القحف العصبي الغضروفي أو القحف الغضروفي

Cartilaginous Neurocranium or Chondrocranium

يتضمن القحف العصبي الغضروفي مبدئياً عدداً من الغضاريف المعزولة (الشكل 5.8)، إن تلك التي تقع أمام الحدود المنقارية للحبل الظهرى، والتي تنتهي على مستوى الغدة النخامية في مركز السرج التركي، تشتق من خلايا العرف العصبي، وتشكل القحف الغضروفي أمام القردود notochord. وأما تلك التي تقع خلف هذه الحدود فتتشأ من الأديم المتوسط المجاور للمحور ومن القحف الغضروفي القردودي (الحلي الظهرى). وتتكون قاعدة القحف عندما تلتحم هذه الغضاريف وتتعظم بواسطة التعظم داخل الغضروفي.



الشكل 5.8: منظر ظهري للقحف الغضروفي أو قاعدة القحف لدى البالغ. في الجانب الأيمن تشارك المكونات الجنينية المختلفة في تشكيل القسم المتوسط من القحف الغضروفي (الأزرق) مكونات القسم الجانبي (الأحمر). وتوجد في اليسار أسماء التراكيب لدى البالغ، وتنشأ العظام التي تكون القسم المنقاري حتى النصف المنقاري للسرّج التركي من العُرف العصبي وتولّف القحف الغضروفي أمام القرود notochord (أمام الحبل الظهري): وأما العظام التي تكون خلف هذه العلامة فتنشأ من الأديم المتوسط المجاور للمحور (القحف الغضروفي الحبلي).

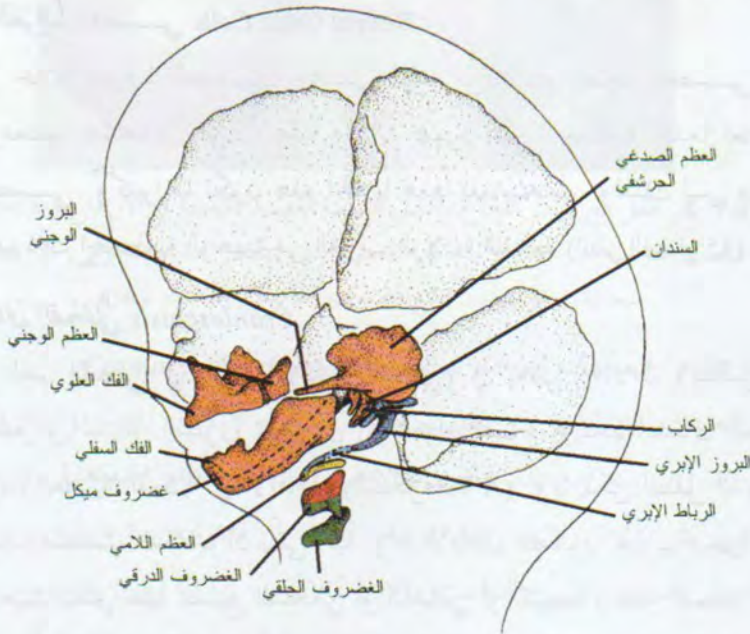
وتتكون قاعدة العظم القذالي من الغضروف المجاور للقرود ومن أجسام البضعات العظمية القذالية الثلاثة (الشكل 5.8). وتوضع أمام الصفيحة القاعدية القذالية، الغضاريف النخامية التي سرعان ما تلتحم مع نوابق القحف لتكون جسميّ العظمين الوتدي والغربالي على التوالي. وتشكل بهذا الأسلوب صفيحة غضروفية متوسطة متطاولة تمتد من المنطقة الأنفية إلى الحافة الأمامية من الثقبية العظمي.

وينشأ عدد من الكثافات اللحمية المتوسطة في كلا جانبي الصفيحة المتوسطة. وتُكوّن

الكثافات الأكثر متقاربة أو الأكثر رأسية (أي الجناح الحجاجي) الجناح الصغير من العظم الوتدي. وأما ذنباً فيتبعها الجناح الصدغي الذي ينشأ عنه الجناح الكبير من العظم الوتدي. وأما المكون الثالث وهو المحفظة حول الأذنية فتنشأ عنها الأجزاء الصخرية والخشائية. وتلتحم هذه المكونات فيما بعد مع الصفيحة المتوسطة ومع كل منهما باستثناء الفتحات التي تصدر عنها الأعصاب القحفية عند مغادرة الجمجمة. (الشكل 5.8).

القحف الحشوي VISCEROCRANIUM

القحف الحشوي هو الذي يؤلف عظام الوجه، ويتألف بصفة أساسية من أول قوسين بلعوميين (انظر الفصل 15). وينشأ عن القوس الأول الجزء الظهري، والبروز الفكي العلوي، والذي يمتد أمامياً تحت منطقة العين وينشأ عنه الفك العلوي والعظم الوجني وجزء من العظم الصدغي (الشكل 6.8). وأما الجزء البطني، أي البروز الفكي السفلي، فيحتوي غضروف ميكل أي غضروف الفك السفلي. وتتكثف اللحمية المتوسطة حول غضروف



الشكل 6.8: منظر جانبي لمنطقتي الرأس والعنق لجنين كبير يظهر مشتقات غضاريف القوس المشاركة في تكوين عظام الوجه.

ميكمل وتتعضم بالتعضم الغشائي لينشأ عنها الفك السفلي. ويختفي غضروف ميكمل باستثناء الرباط الوتدي الفكي. وينشأ عن الذروة الظهرية للبروز الفكي السفلي المتمادية مع القوس البلعومية الثانية فيما بعد السندان والمطرقة والركاب (الشكل 6.8) ثم يبدأ تكلس العظيماث الثلاثة في الشهر الرابع، ويقوم بتكليس تام لهذه العظام الثلاثة الأولى. وتشتق اللحمة المتوسطة المكونة لعظام الوجه من خلايا العرف العصبي. بما في ذلك العظام الأنفية والدمعية (الشكل 3.8).

يكون الوجه صغيراً في البدء بالمقارنة مع القحف العصبي، ويكون هذا المنظر بسبب: (آ) الغياب الحقيقي لجيوب الهواء حول الأنف (ب) حجم العظام الصغير ولاسيما في الفكين. ويفقد الوجه خصائصه الطفلية مع ظهور الأسنان ونشوء الجيوب الهوائية.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

العيوب الجمجمية الوجهية وخلل التنسج الهيكلي

Craniofacial Defects and Skeletal Dysplasias

خلايا العُرف العصبي Neural Crest Cells

تُشكّل خلايا العرف العصبي، والتي تنشأ من الأدم الظاهر العصبي، الهيكلَ الوجهي ومعظم الجمجمة. وتؤلف هذه الخلايا جمهرة خلوية حساسة عندما تغادر الأدم الظاهر العصبي. وكثيراً ما تكون هذه الخلايا هدفاً للماسحات. ولذلك ليس مدهشاً أن تكون الشذوذات الجمجمية الوجهية من العيوب الولادية الشائعة (انظر الفصل 15).

الانشقاق القحفيّ Cranioschisis

يفشل القبو القحفي في التكوّن (الشق القحفي) في بعض الحالات ويتنكس النسيج الدماغى المتعرض للسائل السّلوّي مما يؤدي إلى انعدام الدماغ. وينجم انشقاق القحف عن فشل الثقوب العصبية القحفية في الانغلاق (الشكل 7.8 A). ولا يمكن للطفل الذي يصاب بهذه العيوب الجمجمية الدماغية أن يبقى حياً. وأما الأطفال المصابون بعيوب صغيرة نسبياً في الجمجمة بحيث ينفقت منها النسيج السحائي أو الدماغى أو كليهما (القلة القحفية السحائية والقلة السحائية الدماغية على التوالي)، (الشكل 7.8 B) فيمكن معالجتها بنجاح. تعتمد درجة النقائص العصبية في هذه الحالات على كمية النسيج العصبي المتخرب.

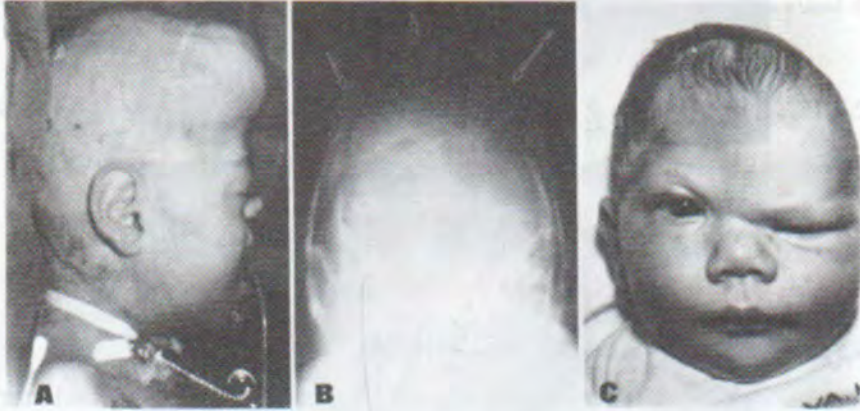


الشكل 7.8: A. طفل مع غياب الدماغ. تفشل الثنيات العصبية القحفية في الارتفاع والالتحام، تاركة الثقوب العصبية القحفية مفتوحة. ولا يتشكل القحف أبداً ويتنكس النسيج الدماغى. B. مصاب بقليلة سحائية، وهو شذوذ شائع آخر كثيراً ما يمكن إصلاحه بنجاح.

التحام عظام الجمجمة والقزامة Craniosynostosis and Dwarfism

ينجم الصنف الهام الآخر من العيوب الجمجمية عن الانغلاق المبسر (الباكر) لواحد أو أكثر من الدروز. وتعرف هذه العيوب بالإجمال بالتحام عظام الجمجمة والتي تحدث بنسبة 1 من كل 2500 ولادة، وتمثل نموذجاً لأكثر من مئة متلازمة وراثية. ويعتمد شكل الجمجمة على الدروز التي التحمت باكراً. فالالتحام الباكر للدروز السهمي (57% من الحالات) يؤدي إلى التمدد الجبهي والقذالي. ويصبح الرأس طويلاً وضيقاً (الرأسي الزورقي) (الشكل 8.8 A). وأما الانغلاق الباكر للدروز الإكليلي (التاجي) فإنه يسبب حدوث جمجمة

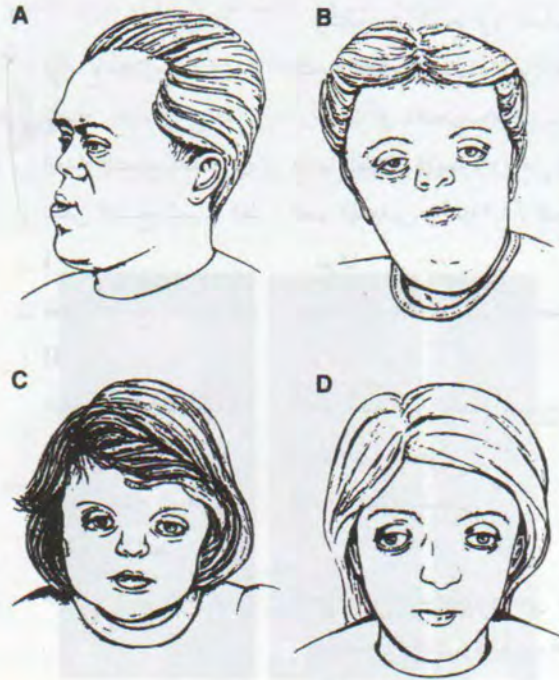
قصيرة وعالية أو الجمجمة البُرْجِيَّة (الشكل 8.8 B). ويؤدي انغلاق الدرزين الإكليلي واللامبي في جهة واحدة إلى التحام جمجمي باكر غير متناظر ويسمى وارب الرأس أو انحراف الرأس (الشكل 8.8 C). وأما انتظام انغلاق الدرروز فيرتبط بإفراز أشكال إسوية ومتفاوتة من عوامل النمو الاستحالية البيثائية (TGF- β).



الشكل 8.8: A. طفل برأس زورقي ناجم عن انغلاق باكر في الدرز السهمي. لاحظ تبارز القسمين الجبهي والقذالي. **B.** صورة شعاعية لطفل مصاب بتسمن الرأس acrocephalia ناجم عن انغلاق باكر في الدرز الإكليلي. **C.** طفل مصاب بحالة وارب الرأس plagiocephalic ناجمة عن انغلاق باكر في الدرزين الإكليلي واللامبي في جهة واحدة من الجمجمة (انظر الدرروز في الشكل 4.8).

إنَّ أحد الإنجازات المثيرة في البيولوجيا الجزيئية والوراثيات هو اكتشاف دور عوامل النمو الأرومية الليفية (FGFs)، ومستقبلات عامل النمو الأرومي الليفى (FGFRs) في حالات خلل التنسج الهيكلي. وهي تنظم مع بعضها الحوادث الخلوية بما في ذلك التكاثر والتمايز والهجرة. ويتم توسط الإشعارات بالمستقبلات وهي مستقبلات كيناز التيروسين عبر الغشاء، ولكل منها ثلاثة ميادين غلوبولينية مناعية خارج الخلايا، قطعة عبر الغشاء وميدان كيناز التيروسين الهيولي. ويتشارك **FGFR-1** و**FGFR-2** في التعبير في المنطقتين قبل العظم وقبل الغضروف، بما في ذلك التراكيب القحفية الوجهية. بينما يعبر **FGFR-3** في صفائح النمو الغضروفي في العظام الطويلة. وعموماً، يزيد عامل **FGFR-2** من التكاثر، ويحرض **FGFR-1** على التمايز المولد للعظم، وأما دور **FGFR-3** فغير واضح لكن تعبيره يزداد في

المنطقة القذالية. وإن طفرات هذه المستقبلات والتي كثيراً ما تشمل استبدال حمض أميني واحد فقط قد ربطت بأنماط نوعية من التحام الجمجمة (**FGFR-2, FGFR-1**) وأشكال متعددة من القزومات (**FGFR-3**) (الشكل 9.8 والجدول 1.8، الصفحة 214). وبالإضافة إلى هذه الجينات فإن طفرات عامل الانتساخ **MSX2** وهو منظم نمو العظم الجداري تسبب حدوث غمط بوسطن من الالتحام الجمجمي الرأسي والذي يمكن أن يصيب عدداً من العظام والدروز. وإن الجين **TWIST** يرمز للبروتين الرابط للدنا (**DNA**) ويقوم بدور في تنظيم التكاثر. وتؤدي الطفرات في هذا الجين إلى التكاثر والتمايز الباكر في الدرز الإكليلي مسبباً التحام الجمجمة.

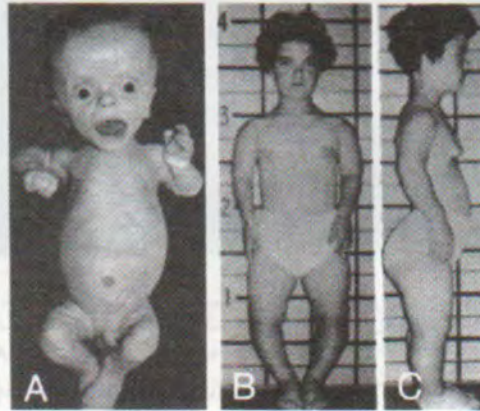


الشكل 9.8: وجوه أطفال مصابين بانعدام التنسج الغضروفي وأنماط مختلفة من التحام الجمجمة. A. انعدام التنسج الغضروفي B. متلازمة أبرت C. متلازمة بفايفر D. متلازمة كروزون مع نقص تطور المنطقة المتوسطة من الوجه والنموذج A شائع في جميع الأشخاص المصابين بهذه المتلازمات.

الجدول 1.8: الجينات المصاحبة للعيوب الهيكلية

| الجين | الصبغي | الشذوذ | النمط الوراثي الظاهري |
|--------|--------|---|---|
| FGFR-1 | 8p12 | متلازمة بفايفر | التحام عظام القحف، وأصابع القدم ضخمة وواسعة مع ضخامة الإبهام، والجمجمة بشكل ورقة البرسيم، ونقص تطور الوجه. كالسابق. |
| FGFR-2 | 10q26 | متلازمة بفايفر متلازمة أبرت | التحام عظام القحف ونقص تطور الوجه، والتصاق الأصابع المتناظر في اليدين والقدمين. |
| | | متلازمة جاكسون ويس | التحام عظام القحف، ونقص تطور الوجه وشذوذات القدم ولا تصاب الكفان عادة. |
| | | ارتفاع متلازمة كروزون | التحام عظام القحف ونقص تطور الوجه دون عيوب في القدمين والكفين. |
| FGFR-3 | 4p16 | انعدام التنسج الغضروفي نقص التنسج المميت نمط I | قزامة الطرف القصير، ونقص تطور الوجه. قصر الفخذين وانحناءهما / جمجمة كورقة البرسيم أو دونها |
| | | نقص التنسج المميت نمط II | فخذان طويلان نسبياً، وجمجمة كورقة البرسيم (شديدة) |
| | | نقص التنسج الغضروفي | شكل أخف من انعدام التنسج، والشكل القحفي الوجهي طبيعي. |
| MSX2 | 5q35 | التحام عظام القحف بنموذج بوسطن | التحام عظام القحف. |
| TWIST | 7p21 | متلازمة ساتر - شوتزن | التحام عظام القحف، ونقص تنسج منتصف الوجه وانشقاق الحنك وشذوات فقرية وشذوذات الكف والقدم. |
| HOXA13 | | متلازمة الكف - القدم - المناسل | أصابع قصيرة وصغيرة ورحم منقسمة، ومبال تحتاني |
| HOXD13 | 2q31 | ارتفاع الأصابع وتعددتها | أصابع متعددة وملتحمة. |

إنَّ الودانةَ **achondroplasia (ACH)** وهي أكثر أشكال القزيمات شيوعاً (1/26000 من الولادات الحية)، تصيب مبدئياً العظام الطويلة. وتضم العيوب الهيكلية الأخرى: جمجمة كبيرة مع صغر وسط الوجه والأصابع القصيرة ومع زيادة انحناء العمود الشوكي (الشكل 10.8). وتورث الودانة (عدم تنسج الغضاريف) (ACH) بصفة جسدية سائدة، وتظهر 80% من الحالات بشكل إفرادي. وإنَّ خلل التنسج المميت وهو الشكل الأشيع من القزيمات عند الولدان (1/20000 من الولادات الحية)، ويوجد منه غطان ويورث كلاهما بصفة جسدية سائدة. ويتصف النمط الأول بفخذين قصيرين ومنحنيين مع جمجمة بشكل ورقة البرسيم أو بدونها. وأما النمط الثاني فيكون فيه الفخذان مستقيمين وطويلين نسبياً مع جمجمة تشبه بشدة ورقة البرسيم ناجمة عن التحام الدروز (الشكل 11.8). وأما نقص تنسج الغضاريف فهو شكل آخر من القزامة ويورث بصفة جسدية سائدة، ويبدو أنه شكل أخف من غط الودانة ACH. توجد في جميع هذه الأشكال من نقص التنسج الهيكلي عموماً طفرات في **FGFR-3** تسبب سوء تشكّل العظم الغضروفي الداخلي ولذلك يتأثر سلباً نمو العظام الطويلة وقاعدة الجمجمة.



الشكل 10.8: A. طفل بعمر 3 أشهر مصاب بانعدام تنسج الغضاريف. لاحظ الرأس الكبير وقصر الأطراف وتبارز البطن. **B و C.** انعدام تنسج الغضاريف لدى أنثى عمرها 15 سنة، لاحظ القزامة بنمط قصر الأطراف وتبدو الأطراف أقصر من الجذع وعلى نحو غير متناسب معه. والأطراف منحنية. وهناك زيادة في قعس العمود القطني (أي انحناء الظهر للأمام)، والوجه صغير بالنسبة للرأس.

ضخامة النهايات (عرطلة) Acromegaly تنجم عن فرط نشاط الغدة النخامية الخلفي وزيادة إنتاج هرمون النمو. ويتصف بضخامة غير متناسبة في الوجه واليدين والقدمين. وقد يسبب أحياناً نمواً زائداً ومتناظراً وعملاقة.

صغر الدماغ microcephaly

هي حالة شاذة عادة يفشل فيها نمو الدماغ وتفشل الجمجمة في النمو كذلك. ويكون كثير من صغار الرأس من الأطفال متخلفين عقلياً.



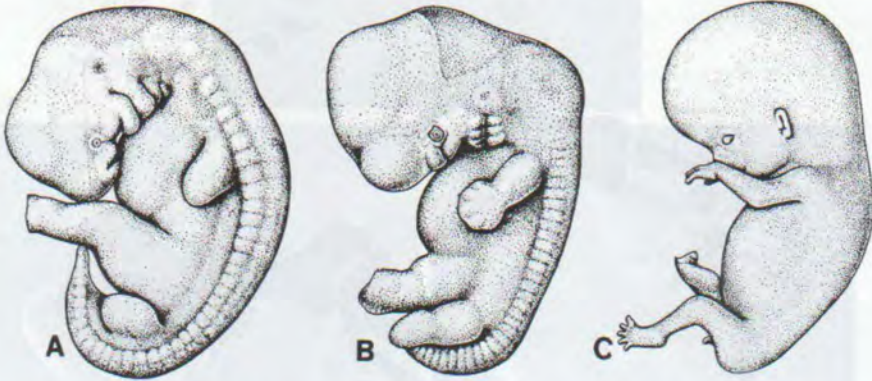
الشكل 11.8: صورة شعاعية لمريض ذي جمجمة بشكل ورقة البرسيم، وهو نموذجي في حالة القزامة المميتة من النمط II. ويرجع شكل الجمجمة إلى النمو الشاذ لقاعدة القحف نتيجة طفرة في FGFR-3 يتلوها التحام عظام القحف. وتصاب الدروز السهمية والإكليلية واللامية عموماً.

الأطراف Limbs

نمو الأطراف وتطورها LIMB GROWTH AND DEVELOPMENT

تصبح براعم الأطراف في نهاية الأسبوع الرابع من التطور مرئية كجيوب خارجية من

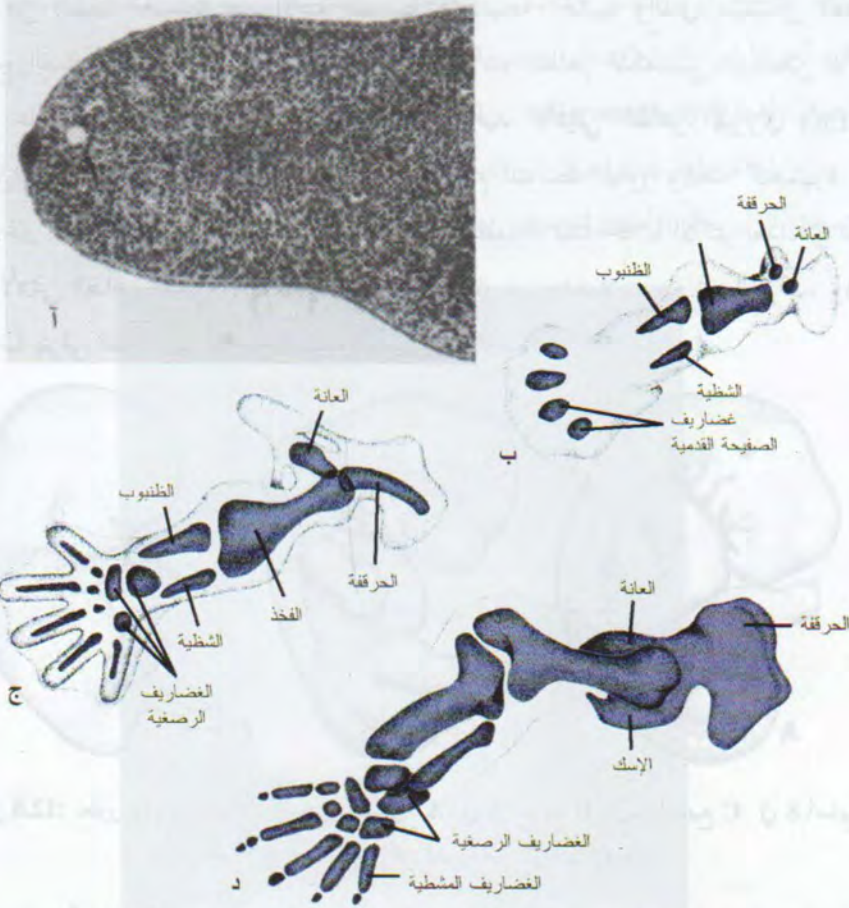
جدار الجسم البطني الوحشي (الشكل 12.8 A). وتتألف مبدئياً من لب لحمي متوسط مشتق من الطبقة الجسدية من الأديم المتوسط للصفحة الجانبية والذي سيشكل العظام والنسيج الضام للطرف، وهي مغطاة بطبقة من الأديم الظاهر المكعبي. ويتشن الأديم الظاهر على الحافة القاصية من الطرف ويشكل الحيد الأديمي الظاهر الذروي (AER) (الشكل 13.8 أ)، ولهذا الحيد تأثير محرض على الأديم المتوسط المجاور ويجعله كجمهرة من الخلايا غير المتميزة والسريعة التكاثر، وهي المنطقة المتطورة. تبدأ الخلايا الأكثر بعداً عن تأثير الحيد الأديمي الظاهر القمي (AER) بالتمايز إلى غضاريف وعضلات مع نمو الطرف. وبهذا الأسلوب يترقى تطور الطرف من المنطقة الدانية إلى القاصية.



الشكل 12.8: تطور براعم الأطراف في جنين بشري. A. في 5 أسابيع. B. في 6 أسابيع. C. في 8 أسابيع. إنَّ براعم الأطراف الخلفية أقل تطوراً من البراعم الأمامية.

وتصبح الأجزاء الانتهازية من البراعم الطرفية في الجنين بعمر 6 أسابيع مسطحة لتشكل الصفيحتين الكفيتين والصفيحتين القديمتين وتنفصل عن القطعة الدانية بانكماش دائري (الشكل 12.8 B). ثم يظهر انكماش ثانٍ يُفرِّق القسم الدانسي إلى جزئين، ويمكن تمييز الأقسام الرئيسية للأطراف (الشكل 12.8 C). وتتشكل أصابع اليدين والقدمين عندما يحدث موت الخلية في الحيد الأديمي الظاهر القمي (AER) الذي يفصل الحيد إلى خمسة أقسام (الشكل 14.8 A)، ويعتمد التشكل المتطور للأصابع على استمرار نموها الخارجي تحت تأثير القطع الخمسة من الأديم الظاهر للحيد، وعلى كثافة اللحم المتوسطة لتشكيل الشعاع

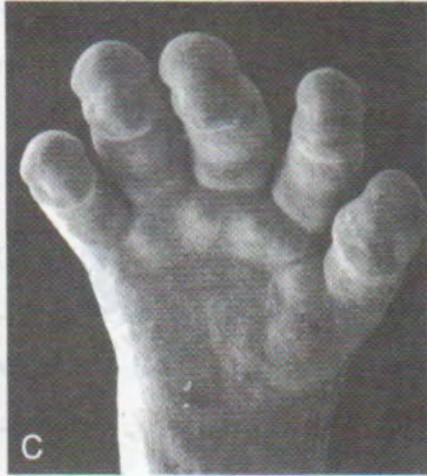
الأصبعي الغضروفي، وموت النسيج المتداخل بين الشعاعات (الشكل 14.8 B و C).



الشكل 13.8: أ. مقطع طولاني عبر برعم طرفي في جنين الفأر يظهر اللب من اللحمية المتوسطة مغطاة بطبقة من الأديم الظاهر والذي يتخزن في نهاية الحافة القاصية من الطرف لتشكيل الحيد الأديمي الظاهري القمي AER. ويحدث ذلك عند البشر أثناء الأسبوع الخامس من التطور. ب. الطرف السفلي لجنين في بواكير الأسبوع السادس مظهراً نماذج الغضاريف الهيكلية (الزجاجية) الأولى. ج و د. مجموعة تامة للنماذج الغضروفية في نهاية الأسبوع السادس وبداية الأسبوع الثامن على التوالي.

يتشابه تطور الأطراف العلوية والسفلية باستثناء تأخر التكوّن المورفولوجي في الأطراف السفلية تقريباً يوماً أو يومين بعد الأطراف العلوية. وأثناء الأسبوع السابع من الحمل تدور

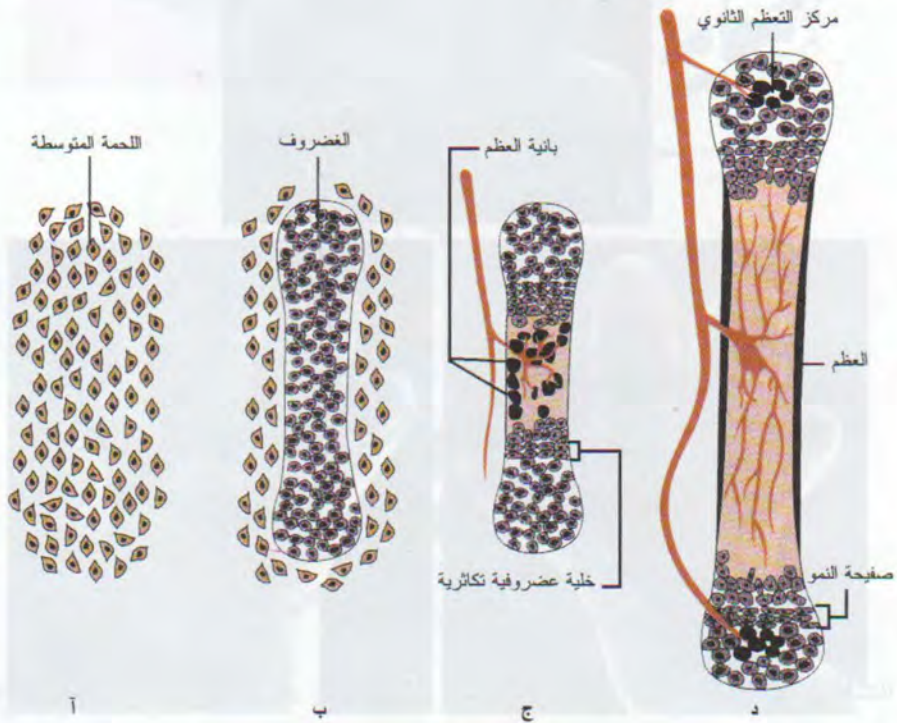
الأطراف باتجاه متعاكس. فالطرف العلوي يدور 90 درجة وحشياً حيث تتوضع العضلات الباسطة في السطح الجانبي الخلفي ويتوضع الإبهامان وحشياً. وأما الطرف السفلي فيدور 90 درجة تقريباً إنسياً موضعاً العضلات الباسطة على السطح الأمامي والأصبعين الكبيرين في الإنسي.



الشكل 14.8: صور مجهرية إلكترونية تفرسية لأيدي بشرية **A:** في اليوم 48. موت الخلية في الحيد الأديمي الظاهر القمي محدثاً حيداً معزولاً لكل أصبع **B:** يحدث في اليوم 51 موت الخلية في الحيز بين الأصابع انفصال الأصابع. **C:** يحدث في اليوم 56 انفصال الأصابع كاملاً وتحدث وسائد الأصبع نماذج تخليقية من بصمات الأصابع.

وفي حين يتوطد الشكل الخارجي تبدأ اللحمية المتوسطة في البراعم بالتكثف ثم تتمايز هذه الخلايا إلى خلايا غضروفية (الشكل 13.8). وفي الأسبوع السادس من التطور يتشكل أول

نموذج غضروفي زجاجي من هذه الخلايا الغضروفية مفصلاً عن مكان العظام في الأطراف (الشكل 13.8 و 15.8). وتشكل المفاصل في التكثف الغضروفي عندما يتوقف التكون الغضروفي ويحضر المفصل في منطقته البينية. فتزداد الخلايا في هذه المنطقة عدداً وكثافة ثم يتشكل الجوف المفصلي بموت الخلية. وتتمايز الخلايا المحيطة بالمفصل إلى الخفظة المفصليّة. وإنّ العوامل التي تنظم التوزيع المفصلي غير واضحة ولكن يبدو أنّ الجزيء المفرز WNT14 يمثل الإشارة التحريضية.



الشكل 15.8: تشكّل العظم الغضروفي الداخلي. أ. تبدأ خلايا لُحْمِيّة متوسطة بالتكثف والتمايز إلى خلايا غضروفية. ب. تشكل خلايا غضروفية النموذج العظمي للعظم الاستباقي التصميم. ج ود. تغزو أوعية دموية مركز النموذج الغضروفي آتية بالأرومات العظمية (الخلايا السوداء) ومقيدة تكاثر الخلايا الغضروفية في النهايات العظمية (المشاش). وتطور الخلايا الغضروفية الموجودة باتجاه الجانب الجذلي (جسم العظم) باتجاه التضخم والاستماتة حيث تقوم بمعدنة المطرس Matrix المحيط. وترتبط الأرومات العظمية بالمطرس المتعدن وتشكل المطرس العظمي. ثم تتشكل بعد ذلك مراكز تعظم ثانوية عندما تغزو الأوعية الدموية المشاش. ثم تحافظ العظام على نموها بتكاثر الخلايا الغضروفية في صفائح النمو (D).

يبدأ تكلس عظام الأطراف (التكلسي الغضروفي الداخلي) في نهاية الفترة الجنينية، وتوجد مراكز التعظم الأولية في جميع العظام الطويلة للأطراف في الأسبوع 12 من التطور. ومن المركز الأولي الموجود في قسبة العظم يمتد التعظم الغضروفي الداخلي باتجاه نهايات النموذج الغضروفي (الشكل 15.8).

عادةً ما يكون جسم العظم متعظماً تماماً عند الولادة، وتبقى النهايتان (المشاشتان) غضروفيتين. ثم تنشأ بعد ذلك بقليل، مراكز تعظم ضمن المشاش. وتبقى صفيحة غضروفية مؤقتاً بين مراكز التعظم في قسبة العظم ومشاشته. وهذه الصفيحة هي الصفيحة المشاشية وتقوم بدور هام في النمو الطولي للعظام. ويستمر التعظم الغضروفي الداخلي في كلا جانبي الصفيحة (الشكل 15.8). وعندما يكتسب العظم طوله الكامل تختفي الصفيحة المشاشية وتتصل الوحدة المشاشية مع قسبة العظم.

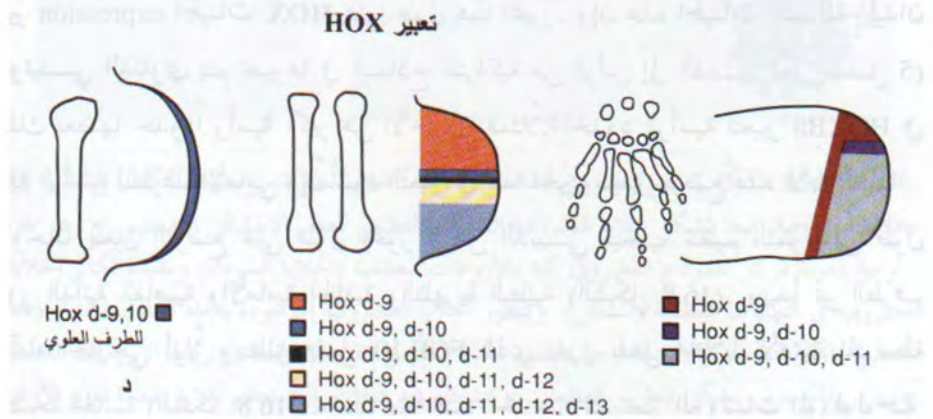
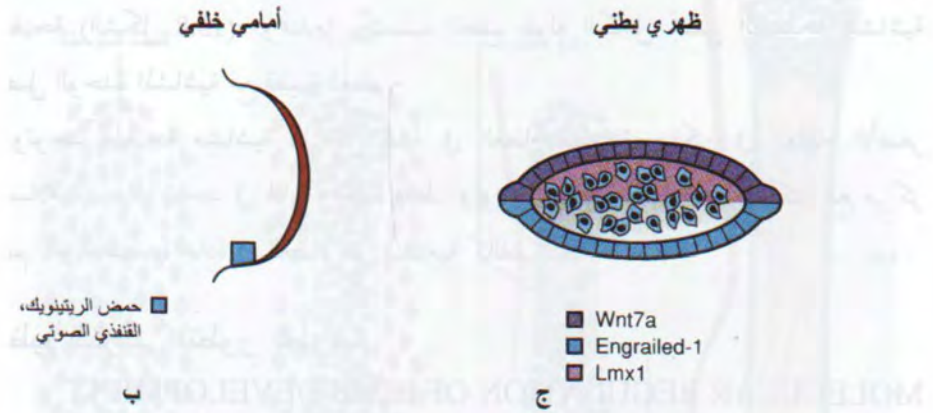
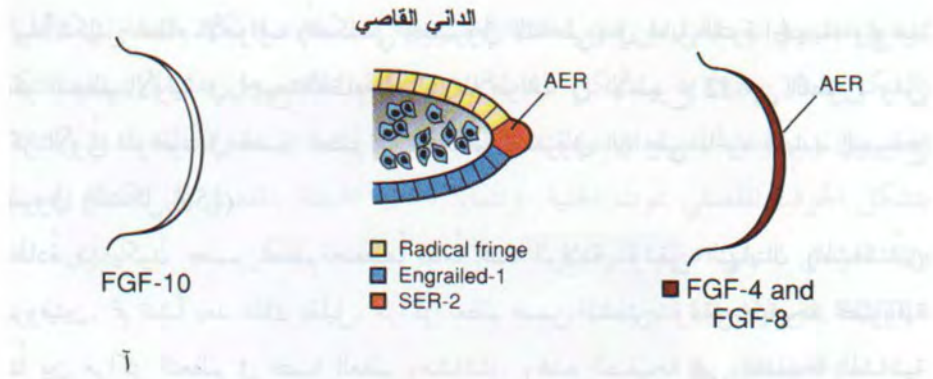
وتوجد صفيحة مشاشية في كل نهاية في العظام الطويلة، ولكن في العظام الأصغر كالسلاميات فإنها توجد في نهاية واحدة فقط. ويوجد مركز تعظم واحد أو أكثر مع مراكز تعظم ثانوية متعددة عادة في العظام غير النظامية كالفقرات.

التنظيم الجزيئي لتطور الطرف

MOLECULAR REGULATION OF LIMB DEVELOPMENT

ينتظم توزيع الأطراف على طول المحور الرأسي الذنب في منطقة الخاصرتين الجنينية بتعبير expression الجينات **HOX** على طول هذا المحور. وإن هذه الجينات المتماثلة الميدان البروتيني الدناوي يتم تعبيرها في النماذج المتراكبة من الرأس إلى الذنب (انظر الفصل 5) ويمتلك بعضها حدوداً رأسية أكبر من الأخرى. فمثلاً: الحدود الرأسية لتعبير **HOXB8** في الحافة الرأسية للطرف الأمامي وإن سوء التعبير في هذا الحين سيغير موضع هذه الأطراف.

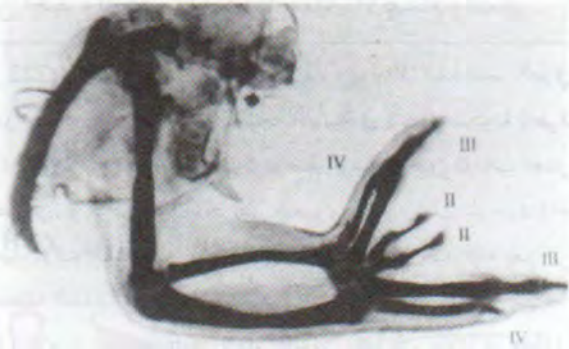
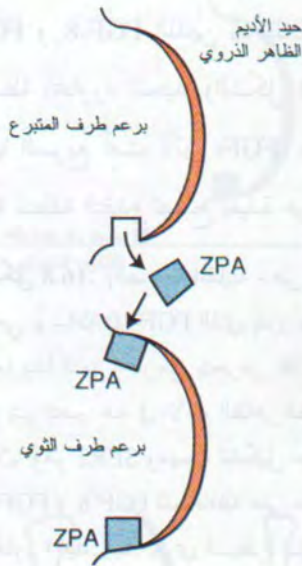
وحالما يتعين التوضع على طول المحور الرأس الذنب فيجب تنظيم النمو على طول المحاور الدانية القاصية والأمامية الخلفية والظهرية البطنية (الشكل 16.8). ويبدأ نمو الطرف بالاتجاه الخارجي أولاً وينطلق بفعل **FGF-10** الذي يفرز بفعل الخلايا الأديمية المتوسطة للصفيحة الجانبية (الشكل 16.8). وحالما يبدأ النمو الخارجي يتم تعبير البروتينات المورفولوجية



المورفولوجية العظمية BMPs في الأديم الظاهر البطني محرضاً تشكيل الحيد الأديمي الظاهري الذروي AER بواسطة الإشعارة عبر الجين MSX2 المتماثل الميدان البروتيني الدناوي DNA. وإنَّ تعبير الهداب الجذري (مضاهي هدا ب ذبابة الفاكهة) في النصف الظهري من الأديم الظاهري للطرف يقيد توضع الحيد الأديمي الظاهري الذروي AER في الذروة القاصية من الطرف. ويخرض هذا الجين تعبير البروتين المنشاري Ser-2 (مضاهي البروتين المنشاري في ذبابة الفاكهة) في الحافة بين الخلايا التي تعبر عن الهداب الجذري وتلك التي لا تعبر عنه. إنه في هذه الحافة التي يكون فيها توطد الحيد الأديمي الظاهري الذروي AER. تتكون الحافة بذاتها بمساعدة تعبير Engrailed-1 في خلايا الأديم الظاهر البطنية حيث يكبت هذا الجين تعبير الهداب الجذري. وبعد توطد هذا الحيد فإنه يعبر بواسطة FGF-4 و FGF-8 اللذين يحافظان على منطقة التقدم، وسرعة تكاثر جمهرة خلايا اللحمة المتوسطة المخاورة للحيد (الشكل 16.8آ). ثم يتأثر النمو القاصي للطرف بعد ذلك بتكاثر الخلايا السريع تحت تأثير FGFs. ومع حدوث النمو فإنَّ خلايا اللحمة المتوسطة في النهاية الدانية لمنطقة التقدم تصبح بعيدة عن الحيد وتأثيره وتبدأ بتباطؤ معدل الانقسام والتمايز.

الشكل 16.8: (الصفحة المقابلة - ص 222): تنظيم جزئي لإطراز الطرف ونموه. آ. يبدأ النمو الطرفي الخارجي بواسطة FGF-10 الذي يُفرز بواسطة الأديم المتوسط للصفحة الجانبية في المناطق المكونة للطرف. وعندما يبدأ النمو الخارجي يتحرض AER بواسطة BMPs ويتحدد بموضعه بواسطة جين الهداب الجذري الذي يتم التعبير عنه في الأديم الظاهر الظهري. ويخرض هذا التحريض التعبيري بدوره ذلك الموجود داخل الخلايا وهو SER2 ومهمته تشكيل حيد الأديم الظاهر الذروي AER. وبعد توطيد الحيد فإنه يعبر عن FGF-4 و FGF-8 للمحافظة على منطقة التقدم، وهي خلايا اللحمة المتوسطة التي تتكاثر بسرعة وتجاور الحيد. ب. تجري السيطرة على الإطراز patterning الأمامي الخلفي للطرف خلايا في منطقة النشاط الاستقطابي ZPA في الحافة الخلفية. وتنتج هذه الخلايا حمض الريتينويك (الفيتامين A) والذي يطلق تعبير القنفذ الصوتي منظماً الإطراز. ج. يُوجّه محور الطرف الظهري البطني بواسطة WNT7a والذي يعبر عنه في منطقة الأديم الظاهر الظهري. ويخرض هذا الجين تعبير عامل الانتساخ LMX1 في اللحمة المتوسطة الظهرية مخصصاً هذه الخلايا بالمنطقة الظهرية. د. يُنظم نمط العظم وشكله بنجين هوكس HOX والذي يتحدد تعبيره بواسطة تعبير تشاركي من WNT7a, FGFs, SHH. وإنَّ عناقيد هوكسا HOXA و هوكسد HOXD هي المحددات الأولية لمورفولوجيا العظم.

ينظم نموذج الطرف على المحور الأمامي الخلفي بواسطة منطقة النشاط الاستقطابي (ZPA)، وهي مجموعة خلايا متجمعة كالعنقود في الحافة الخلفية من الطرف قرب الحاصرة (الشكل 16.8 ب). وتنتج هذه الخلايا حمض الريتينويك (الفيتامين A) الذي يطلق تعبير **القنفذ الصوتي SHH** وهو العامل الذي يُفرز لتنظيم المحور الأمامي الخلفي. وهكذا تظهر الأصابع في الاتجاه المناسب والإمهام على الجانب الشعاعي (الأمامي) ومع نمو الطرف تتحرك منطقة النشاط الاستقطابي ZPA بالاتجاه القاصي لتبقى دائية من الحافة الخلفية للحميد الأديمي الظاهري الذروي AER. وإن خلل تعبير حمض الريتينويك أو SHH في الهامش الأمامي للطرف الذي يحتوي طبيعياً على تعبير منطقة النشاط الاستقطابي ZPA في الحافة الخلفية يؤدي إلى صورة مرآتية مضاعفة لتراكيب الطرف (الشكل 17.8).



الشكل 17.8: إجراء مختبري لزراعة منطقة جديدة من النشاط الاستقطابي ZPA من برعم طرفي لآخر وباستخدام أجنة الطيور. والنتيجة إنتاج طرف مع تضاعف مرآتية للأصابع (ويظهر الفحص ثلاثة أصابع بأرقام I, II, III, IV). مما يدل على دور ZPA في تنظيم الإطراز الأمامي الخلفي للطرف. وإن البروتين القنفذي الصوتي هو الجزيء الذي يفرز من ZPA والمسؤول عن هذا التنظيم.

وينظم المحور الظهري البطنى أيضاً بواسطة BMPs في الأديم الظاهري البطنى

والتي تحرض تعبير عامل الانتساخ *EN1*. ويكبت هذا العامل *EN1* بدوره تعبير *WNT7a* في الأديم الظاهر الطرفي الظهرى. *WNT7a* وهو عامل يفرز لبحرض *LMX1* وهو عامل انتساخ على ميدان مثلي، في اللحمة المتوسطة الظهرية (الشكل 16.8 ج) وإن *LMX1* الذي يخصص الخلايا لتكون ظهرية، موطداً بذلك المكونات الظهرية البطنية. ويحافظ العامل *WNT7a* على تعبير *SHH* في منطقة النشاط الاستقطابي *ZPA* ولذلك يؤثر على نحو غير مباشر على النموذج الأمامي الخلفي أيضاً. ويرتبط هذا الجنان صميمياً بطرق الإشعارات في ذبابة الفاكهة، وإن هذه التأثيرات محفوظة في الفقرات أيضاً. وفي الحقيقة فإن جميع جينات تحقيق النموذج الطرفي لها عرى ارتباطية (تلقيم راجع). وهكذا تقوم *FGFs* في منطقة الحيد الأديمي الظاهري الذروي *AER* بتنشيط *SHH* في منطقة النشاط الاستقطابي *ZPA*، في حين يحافظ العامل *WNT7a* على إشعارة *SHH*.

على الرغم من تعيين الجينات التي تحدد نموذج المحور الطرفي فإن جينات *HOX* تنظم أنماط عظام الأطراف وأشكالها (الشكل 15.8د). وهكذا فإن تعبير الجين *HOX* والذي ينجم عن تعبير تشاركي لـ *SHH*، *FGFs*، *WNT7a* يحدث في أطوار تتعلق بثلاثة مواضع في الطرف والتي تتعلق بتشكيل ثلاثة أجزاء هي القسم الداني (الطُريف) *stylopodium* والقسم المتوسط (المفصلي) والقسم القاصي (المُطِيرَف *autopodium*). وإن تجمعات الجينات *HOXA* و *HOXD* هي المحددات الأولية في الأطراف وإن تغيرات تشاركها التعبيرية المحققة للنموذج الطرفي يمكن أن تفسر التغيرات المتعلقة بتراكيب الطرف الأمامي والطرف الخلفي. وكما في المحور الرأسي الذنبى الجنيني تماماً فإن الجينات *HOX* تتوضع بنماذج متراكبة من التعابير والتي تنظم نوعاً ما تحقيق النموذج (الشكل 16.8د). وإن العوامل التي تحدد الطرف الأمامي بمقابل الطرف الخلفي هي عوامل الانتساخ *TBX5* (للطرف الأمامي) و *TBX4* (للطرف الخلفي).

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

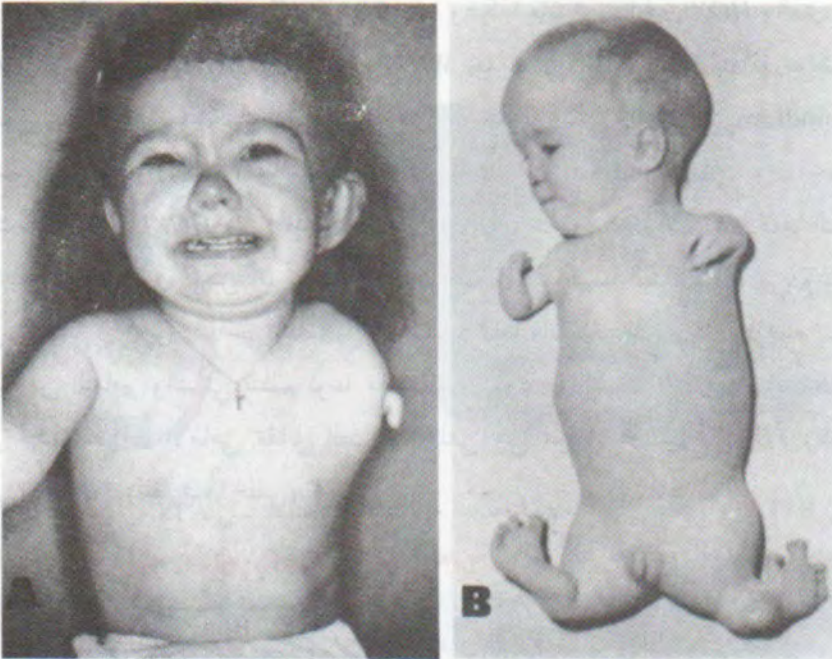
العمرُ العظميُ Bone Age

يستخدمُ المختص بالأشعة منظر مراكز التعظم المختلفة لتحديد ما إذا كان الطفل قد بلغ عمر النضج الخاص به (سواء أكان ذكراً أم أنثى)، وتجنس المعلومات المفيدة حول العمر

العظمي من دراسات التعظم في اليدين أو الرسغين لدى الطفل وأما التحليل قبل الولادة فيتم بواسطة تخطيط الصدى الذي يقدم معلومات حول النمو الجنيني والعمر الحمل.

عيوب الطرف Limb Defects

تحدث تشوهات الطرف في حوالي 10000/6 ولادة حية، منها 10000/3.4 تصيب الطرف العلوي، و 10000/1.1 الطرف السفلي. وكثيراً ما تترافق هذه العيوب بعيوب ولادية أخرى تشمل العيوب القحفية الوجهية والجهاز القلبي الوعائي والبولي التناسلي. وتتفاوت شذوذات الأطراف كثيراً وتتمثل بالنقصان الطرفي الجزئي أو غياب طرفي كامل لواحد أو أكثر من الأطراف. وقد تغيب العظام الطويلة أحياناً، وقد توجد بقايا رديئة من اليدين أو القدمين متصلة بالجذع بواسطة عظام صغيرة مشوهة الشكل (تَقَمُّمُ الأطراف phocomelia)، وهو شكل من النقصان الطرفي (الشكل 18.8 A و B). وقد تكون جميع العظام موجودة لكنها قصيرة على نحوٍ شاذ (صِغَرُ الأطراف).



الشكل 18.8: A. طفل معدوم الطرف وحيد الجانب B. مصاب بنقصان طرفي يعرف باسم تقمّم الأطراف phocomelia، فاليدان والقدمان ملتصقة بالجذع بعظام ذات شكل غير منتظم.

ومع أن الشذوذات نادرة ووراثية بصفة رئيسية إلا أن هناك حالات من العيوب الطرفية قد سجلت نتيجة تحريض الماسخات. فمثلاً ثمة كثير من الأطفال الذين ولدوا بين عامي 1957-1962 كان لديهم تشوهات أطراف وإن كثيراً من أمهاتهم قد تناولن الثاليدوميد وهو دواء استعمل كحبوب منومة ومضاد للغثيان. ثم ثبت فيما بعد بأن الثاليدوميد يسبب متلازمة نموذجية من التشوهات تتألف من غياب العظام الطويلة أو تشوهها بشدة ورتق الأمعاء والشذوذات القلبية.

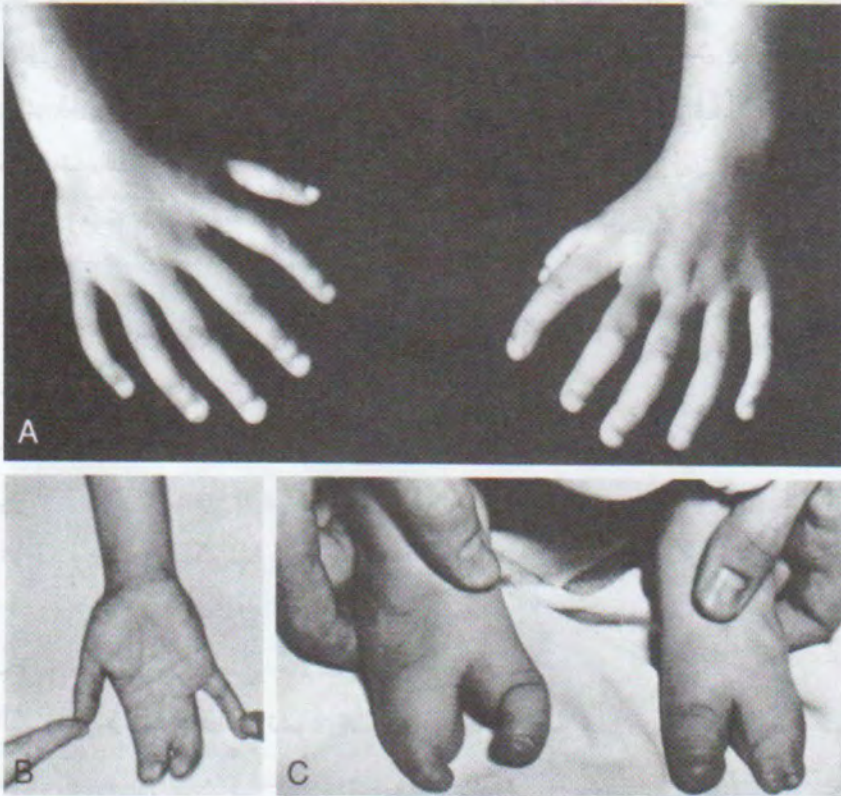
ولما كان هذا الدواء يستخدم الآن في معالجة الإيدز ومرضى السرطان فهناك اهتمام بأن عودته في الاستخدام ستؤدي إلى موجة جديدة من العيوب الطرفية. وتدل الدراسات الحديثة بأن أكثر الفترات حساسية لتشوهات الأطراف المحدثة بالماسخات تقع في الأسبوعين الرابع والخامس من التطور.

وهناك زمرة مختلفة من الشذوذات الطرفية تشمل أصابع الكفين أو القدمين الزائدة (تعدد الأصابع) (الشكل 19.8 A)، والأصابع الزائدة التي تفتقد إلى الاتصال العضلي المناسب، وفي معظم الحالات من شذوذات تعدد العظام الزائدة تكون في الجهتين. وأما حالة فقد الأصابع، كالإبهام، فتكون وحيدة الجانب. ويمكن أن تورث حالة تعدد الأصابع كصفة trait سائدة لكنها قد تكون محرصة بالماسخات. وعادة ما تتحدد حالات الالتحام الشاذة بأصابع الكفين أو القدمين (التحام الأصابع)، والطبيعي أن تتحطم النسيج اللحمية المتوسطة الموجودة بين الأصابع قبل تمام تكوينها في لوحتي الكفين أو القدمين. ولكن يفشل ذلك العمل في كل 2000/1 ولادة، وتكون النتيجة التحام واحد أو أكثر من أصابع الكفين أو القدمين (الشكل 19.8 B). وفي بعض الحالات تلتحم العظام فعلاً.

اليد والقدم المشقوقتان (تشوه مخالب السرطان) وهو تشوه يتألف من فَلَاح شاذ بين المشطين الثاني والرابع والنسج بينها، وغالباً ما تكون المشط الثالثة والعظام السلامية مفقودة وقد تكون الإبهام مع السبابة ملتحمتين من جهة والخنصر والبصير ملتحمين من جهة أخرى (الشكل 19.8 C). ويكون الجزءان من اليدين متقابلين نوعاً ما مع بعضهما ويعملان كمخالب السرطان.

يرتسم دور جينات الهوكس HOX في تطور الطرف وفق نمطين ظاهريين شاذين

وينجمان عن طفرة في هذه الجينات. وتؤدي الطفرة في الهوكسا 13 (*HOXA13*) إلى متلازمة اليد - القدم - المتناسل التي تتصف بالتحام عظام الرسغ مع أصابع قصيرة وصغيرة. وكثيراً ما يوجد لدى الإناث رحم ذات قرنين جزئياً أو رحمين كاملي الانقسام والانفصال مع توضع شاذ لفتحة الإحليل. وقد يعاني الذكور من الإحليل التحتاني. وأما الطفرة في الهوكسد 13 (*HOXD13*) فتؤدي إلى تشارك التحام الأصابع مع تعدد الأصابع.



الشكل 19.8: عيوب الأصابع. A. تعدد الأصابع أو زيادة الأصابع B. التحام الأصابع C. القدم المشقوقة أو تشوه مخلب السرطان.

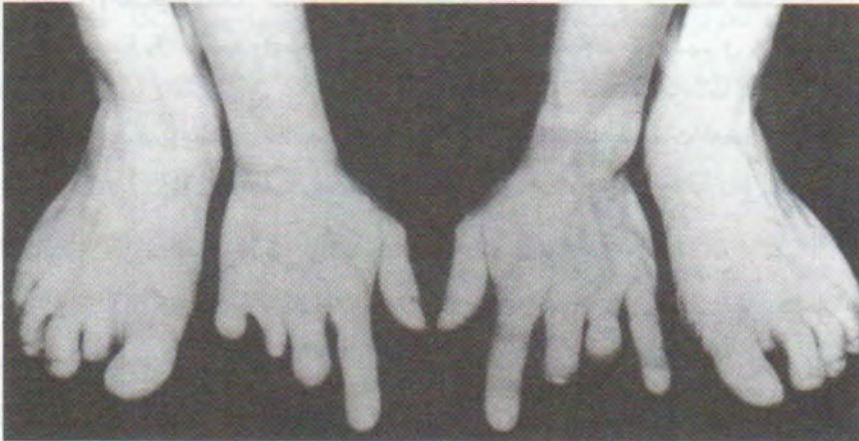
حَنَفُ القدم تشوه يرافق عادة التحام الأصابع ويستدير أخمص القدم إلى الداخل وتكون القدم بوضع تقارب مع انحناء (انثناء) الأخمص وتشاهد عند الذكور بصفة خاصة وتكون

وراثية في بعض الحالات. ويمكن أن يؤدي توضع الساقين الشاذ داخل الرحم إلى حدوث حَنَفِ القدم.

الكعبرة الخلقي أو تشوهها هو عادة شدوذ وراثي ويشاهد مع تشوهات تركيبية أخرى مثل متلازمة التحام عظام الجمجمة وعدم تنسج الكعبرة. وعادة ما تتصاحب بعيوب الأصابع والتي قد تشمل غياب الإبهامين مع انحناء الزند وقصره.

الأشرطة السلوية قد تسبب انكماشات حلقيّة وتوراً في الأطراف أو الأصابع (الشكل 20.8) وأما منشأ الأشرطة فغير واضح لكنها قد تمثل التصاقات بين السليّ والبنسّ المصابة في الرحم. والاعتقاد في تحريات أخرى بأنّ الأشرطة تنشأ من تمزقات في السليّ تنفصل وتحيط بأجزاء من الرحم.

خلع الورك الخلقي: ويتألف من نقص تطور جوف الحُقّ ورأس الفخذ. وهو كثير الشيعو ولاسيما عند الإناث. ومع أنّ الخلع يحدث عادة بعد الولادة إلّا أنّ شدوذ العظام يحدث قبل الولادة عادة. ولما كان الكثير من الأطفال المصابين بخلع الورك الخلقي يولدون بمحجىء مقعدي فقد كان يعتقد بأنّ الوضعية المقعدية قد تتدخل في تطور حدوث خلع الورك، وهو ما يتصاحب كثيراً برخاوة محفظة المفصل.



الشكل 20.8: بتور أصبعية ناجمة عن أشرطة سلوية

العمود الفقري Vertebral Column

تتحول خلايا البضعة العظمية في خلال الأسبوع الرابع من التطور من موضعها لتحيط بالنخاع الشوكي والحبل الظهرى (القرودود) معاً (الشكل 1.8). ويحافظ هذا العمود اللحمي المتوسط على الآثار الدالة على منشأها القطعية، حيث تنفصل القطع البضعية العظمية عن بعضها بمسافات أقل كثافة تحتوي الشرايين بين القطعية (الشكل 21.8آ).



الشكل 21.8: تكوين العمود الفقري في المراحل المختلفة من التطور. آ. تنفصل القطع البضعية العظمية في الأسبوع الرابع من التطور بواسطة نسيج أقل كثافة بين القطع، لاحظ مواضع البضعات العضلية والشرايين بين القطع والأعصاب القطعية. ب. التكثف والتكاثر في النصف الذنبى من بضعة عظمية متجهة إلى اللحمية المتوسطة بين القطعية والنصف الرأسي من البضعة العظمية المجاورة (السهم في A و B). لاحظ ظهور الأقراص بين الفقرية. ج. تتكون الأجسام الفقرية الطليعية الغضروفية بواسطة الأنصاف العلوية والسفلية من بضعتين عظمتين متتاليتين والنسيج بين القطعي. وتشكل البضعات العضلية جسوراً فوق الأقراص الفقرية البينية وبذلك يمكنها أن تحرك العمود الفقري.

تتكاثر الأجزاء الذنبية لكل قطعة بضعية عظمية بدرجة واسعة مع استمرار التطور وتتكثف (الشكل 21.8ب). ويكون هذا التكاثر واسعاً جداً بحيث يستمر إلى داخل النسيج المجاور بين القطع ويخشي النصف الذنبى من بضعة عظمية إلى النصف الرأسي من البضعة العظمية المجاورة (السهم في الشكل 21.8آ و ب). وهنا، وباندماج النسيج القطعية البينية في الجسم الفقري الطليعي الغضروفي (الشكل 21.8ب) يصبح جسم الفقرات قطعياً بينياً. وينضبط الشكل المتفاوت للفقرات وينظم بواسطة الجينات هوكس *Hox*.

إن الخلايا اللحمية المتوسطة بين الأجزاء الرأسية والذنبية من قطعة البضعة العظمية الأصلية لا تتكاثر لكنها تملأ الحيز بين جسمي الفقرتين الغضروفيتين الطليعيتين. وبهذا فهي تسهم في تكوين القرص بين الفقرتين (الشكل 21.8ب)، ومع أن القردود notochord يتراجع بأكمله في منطقة أجسام الفقرات إلا أنه يبقى ويتضخم في منطقة القرص بين الفقري، وهنا يسهم في تكوين النواة اللبية والتي تحاط فيما بعد بنسيج ليفي حلقي هي الحلقة الليفية. وبالمشاركة بينهما يكون هذان التركيبان القرص بين الفقري (الشكل 21.8ج).

إن إعادة انتظام البضعات العظمية وترتيبها على شكل فقرات محددة يدفع بالبضعات العضلية لتجسير الأقراص بين الفقرية وإن هذا الانتظام المتناوب بينها يعطيها القدرة على تحريك العمود الشوكي - (الشكل 21.8ج). وللسبب ذاته تتوضع الشرايين بين القطعية في البداية بين البضعات العظمية لكنها تمر الآن في طريق متوسط فوق أجسام الفقرات. وعلى أي حال تأتي الأعصاب الشوكية لتتوضع قرب الأقراص بين الفقرية وتغادر العمود الفقري عبر الثقب بين الفقرية.

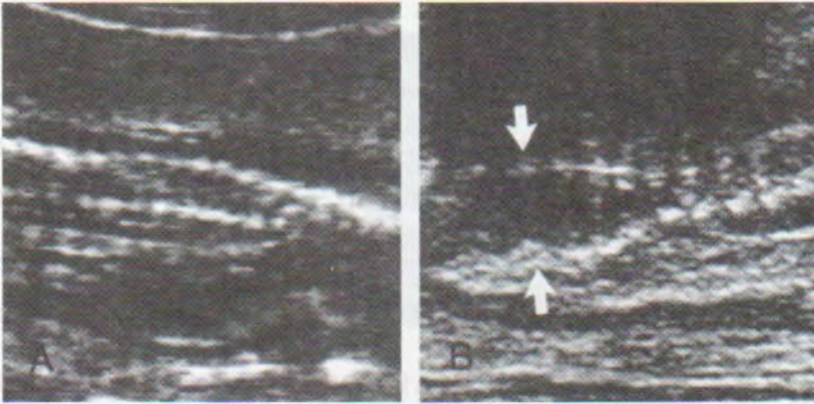
علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

العيوب الفقرية Vertebral Defects

إن عمليات تكوين البضعات العظمية القطعية وإعادة ترتيبها على شكل فقرات محددة يمكن أن تصاب بالخلل، ومن الشائع أن تلتحم فقرتان متتاليتان بطريقة غير متناظرة أو أن تفقد نصف فقرة ليحدث الجنف (وهو انحناء جانبي للعمود الشوكي). وكذلك يمكن أن يكون عدد الفقرات أكثر أو أقل من الطبيعي. ونجد مثلاً نموذجياً لهذه الشذوذات في شذوذ كليل - فايل. فلدى هؤلاء المرضى من الفقرات الرقبية أقل من العدد الطبيعي وكثيراً ما نجد التحاماً بين فقرتين أو شذوذاً في الشكل الفقري كما يترافق هذا الشذوذ بشذوذات أخرى.

أن أحد أهم العيوب الفقرية هو ما ينجم عن الالتحام الناقص أو عدم الالتحام بين الأقواس الفقرية، ويعرف مثل هذا الشذوذ بالانشقاق الفقري (السُنْسنة المشقوقة) ويمكن أن تصيب الأقواس الفقرية فقط تاركة النخاع سليماً، ويغطي الجلد العيب العظمي في هذه الحالات، ولا توجد نقيصة عصبية (السُنْسنة المشقوقة الخفية). ولكن الشذوذ الأفطع هو حالة السُنْسنة المشقوقة الكيسية حيث يفشل الأنبوب العصبي بالانغلاق وتفشل الأقواس

الفقرية بالتشكل، ويكون النسيج العصبي مكشوفاً. وتعتمد النقائص العصبية على مستوى الآفة وسعتها. ويمكن التوقي من هذا العيب الذي يحدث بنسبة 1/1000 من الولادات لدى كثير من الأمهات بتوفير حمض الفوليك لها قبل الحمل. ويمكن استقصاء عيب السنسنة المشقوقة قبل الولادة بتخطيط الصدى (الشكل 22.8). وإذا كان النسيج العصبي مكشوفاً فيمكن ببزل السائل السلوي تحري ارتفاع البروتين الجنيني الألفائي فيه. (من أجل الأنماط المختلفة من السنسنة المشقوقة انظر الأشكال 15.19 و 16.19).



الشكل 22.8: تفرس صدوي فائق للعمود الفقري لطفل طبيعي A. وحالة السنسنة المشقوقة B. بعمر 4 أشهر. ويظهر الشق الفقري بوضوح (الأسهم).

الأضلاع والقص Ribs and Sternum

تشكل الأضلاع من النواتئ الضلعية للفقرات الظهرية وبذلك تشتق من جزء البضعة العظمية من الأديم المتوسط المجاور للمحور. ويتطور عظم القص على نحو مستقل من الأديم المتوسط الجسدي في جدار الجسم البطني. وهناك شريطان قصيان يتكونان في كل جانب من الخط المتوسط ثم يلتحمان فيما بعد لتشكيل الطرز العضروفي لقبضة القص وجسمه ونتوء الرهابة.

ملخص Summary

يتطور الجهاز الهيكلي من اللحمية المتوسطة المشتقة من الطبقة الإنتاشية للأديم المتوسط وتشكل العرف العصبي. وتتنامي بعض العظام كالعظام المسطحة



للمجمعة نحو التعظم الغشائي، بحيث تتحول خلايا اللحمية المتوسطة مباشرة إلى أرومات عظمية (الشكل 8.2). وتتكثف اللحمية المتوسطة في معظم العظام كالعظام الطويلة للأطراف وتشكل الطراز الغضروفي الزجاجي للعظام. (الشكل 15.8). وتظهر مراكز التعظم في هذه الأشكال الغضروفية ثم يتعظم العظم تدريجياً بواسطة التعظم الغضروفي الداخلي.

تتألف المجمعة من القحف العصبي والقحف الحشوي (الوجه). ويشمل القحف العصبي القسم الغشائي الذي يشكل القبو القحفي والقسم الغضروفي (القحف الغضروفي) والذي يشكل قاعدة المجمعة. وتشكل خلايا العرف العصبي الوجه ومعظم القبو vault القحفي والجزء الحلي الطليعي من القحف الغضروفي (الجزء الذي يتوضع رأسياً بالنسبة للقرود notochord). ويشكل الأديم المتوسط المجاور للمحور ما تبقى من المجمعة.

تشكل الأطراف كبراعم على طول جدار الجسم والتي تظهر في الأسبوع الرابع، ويشكل الأديم المتوسط للصفحة الجانبية العظام والنسيج الضام. وأما الخلايا العضلية فتهاجر إلى أطراف الجسيدات. ويُنظَّم حيد الأديم الظاهر الذروي AER نحو الطرف، وأما منطقة النشاط الاستقطابي ZPA فتضبط الإطراز الأمامي الخلفي. ولقد حُدِّدت الكثير من الجينات التي تنظم نمو الأطراف وإطرازها (انظر الشكل 16.8).

يتطور العمود الفقري والأضلاع من المكونات البضعية العظمية الناشئة عن الجُسيدات بينما يشتق القص من الأديم المتوسط في الجدار الجسدي البطنى. وتتكون الفقرة المحددة بتكثف النصف الذنبى من البضعة العظمية وتلتحم مع النصف الرأسي للبضعة العظمية المجاورة (الشكل 21.8).

تشمل كثير من الشذوذات في الجهاز الهيكلي النقائص الفقرية (السنسنة المشقوقة) والنقائص القحفية (انشقاق القحف والتحام عظام القحف) والنقائص الوجهية (الحنك المشقوق)، وإنَّ التشوهات الطرفية الرئيسية نادرة وكثيراً ما تتصاحب شذوذات الكعبرة والأصابع مع شذوذات (متلازمات) أخرى.

مشاكل للحل

1. لماذا تعدُّ الدروز القحفية هامة؟ هل تدخّل في أي من الشذوذات؟

2. إذا لاحظت غياباً خلقياً في الكعبرة مع عيوب في الأصابع كغياب الإبهام أو تعدد الأصابع فهل تهتم بفحص الطفل لكشف تشوهات أخرى؟ لماذا؟
3. اشرح منشأ الجنف كشدوذ فقري. ما الجينات التي تدخل في مثل هذا الشذوذ؟

قراءات مقترحة

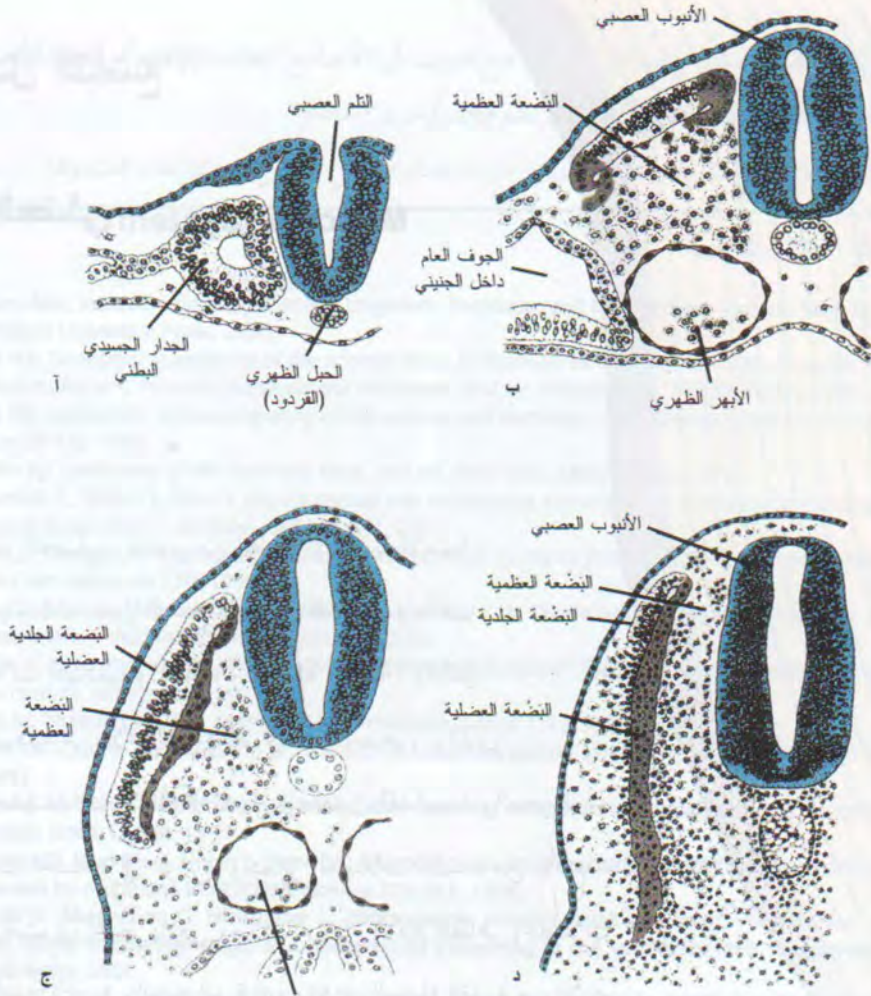
- Cohen MM, MacLean: *Craniosynostosis: Diagnosis, Evaluation and Management*. 2nd ed. New York, Oxford University Press, 2000.
- Filly RA: Sonographic anatomy of the normal fetus. In Harrison MR, Golbus MS, Filly RA (eds): *The Unborn Patient. Prenatal Diagnosis and Treatment*. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1991.
- Filly RA, Golbus MS: Ultrasonography of the normal and pathologic fetal skeleton. *Radiol Clin North Am* 20:311, 1982.
- Gorlin RJ: *Syndromes of the Head and Neck*. 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 1976.
- Hartman C, Tabin CJ: Wnt14 plays a pivotal role in inducing synovial joint formation in the developing appendicular skeleton. *Cell* 104:341, 2001.
- Hehr U, Muenke M: Craniosynostosis syndromes: from genes to premature fusion of skull bones. *Mol Gen Metab* 68:139, 1999.
- Jiang X, Iseki S, Maxson RE, Sucov HM, Morriss-Kay GM: Tissue origins and interactions in the mammalian skull vault. *Dev Biol* 241:106, 2002.
- Laufer E, et al.: Expression of *Radical fringe* in limb bud ectoderm regulates apical ectodermal ridge formation. *Nature* 386:366, 1997.
- Lenz W: Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1:1219, 1962.
- Mortlock D, Innis JW: Mutation of *HOXA13* in hand-foot-genital syndrome. *Nature Genet* 15:179, 1997.
- Muenke M, Schell U: Fibroblast growth factor receptor mutations in human skeletal disorders. *Trends Genet* 11:308, 1995.
- Muragaki Y, Mundlos S, Upton J, Olsen BR: Altered growth and branching patterns in synpolydactyly caused by mutations in *HOXD13*. *Science* 272:548, 1996.
- Pizette S, Abate-Shen C, Niswander L: BMP controls proximodistal outgrowth, via induction of the apical ectodermal ridge, and dorsoventral patterning in the vertebrate limb. *Development* 128:4463, 2001.
- Riddle RD, et al.: Induction of the LIM homeobox gene *Lmx1* by Wnt7a establishes dorsoventral pattern in the vertebrate limb. *Cell* 83:631, 1995.
- Rodriguez-Estaban C, et al.: *Radical fringe* positions the apical ectodermal ridge at the dorsoventral boundary of the vertebrate limb. *Nature* 386:360, 1997.
- Shubin N, Tabin C, Carroll S: Fossils, genes and the evolution of animal limbs. *Nature* 388:639, 1997.

الجهاز العضلي Muscular System

ينشأ الجهاز العضلي ويتطور من الطبقة الإنتاشية الأديمية المتوسطة باستثناء بعض النسيج العضلية الملساء . ويتألف من العضلات الهيكلية والملساء والعضلة القلبية. وتشتق العضلة الهيكلية من الأديم المتوسط المحاور للمحور والذي يشكل الجُسَيْدات somites من المنطقتين القذالية والعجزية والقُسَيْمات الجسدية في الرأس. وتتميز العضلات الملساء من الأديم المتوسط الحَشَوِيّ المحيط بالمعى ومشتقاته ومن الأديم الظاهر (عضلات الحذقة والغدد الثديية والغدد العرقية)، وتشتق العضلة القلبية من الأديم المتوسط الحَشَوِيّ المحيط بالأنبوب القلبي.

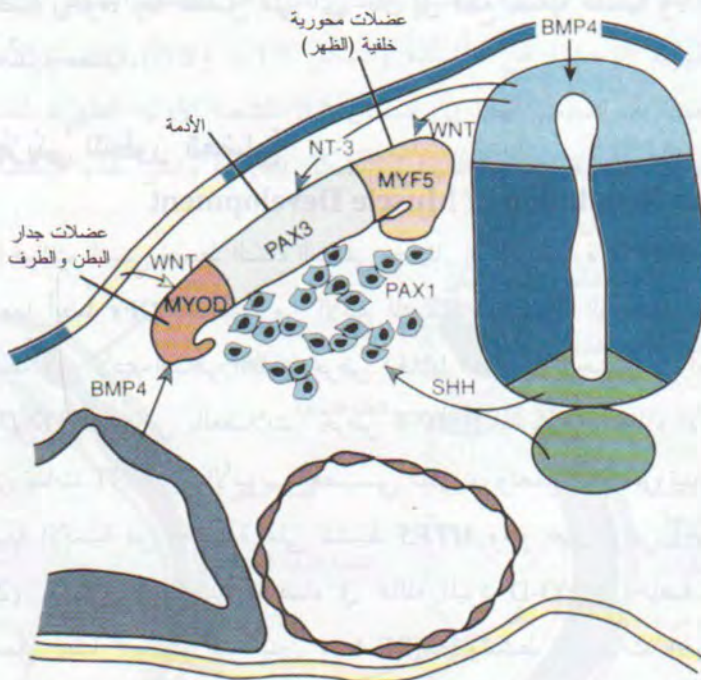
تكوّن العضلات المخططة الهيكلية Striated Skeletal Musculature

تشكل الجُسَيْدات والقُسَيْمات الجسدية عضلات الهيكل المحوري والجدار الجسدي والأطراف والرأس. وانطلاقاً من المنطقة القذالية حتى الذَنَبِيَّة تتشكل الجُسَيْدات وتتميز إلى بضعة عظمية وبضعة جلدية ومنطقتين لتكوين العضلات (الشكل 1.9) . أحدهما في المنطقة الظهرية الوحشية من الجُسَيْدَة وتعبر عن الجين النوعي للعضلات MYO-D ثم تهاجر لتعطي الخلايا المولدة لعضلات



الشكل 1.9: مراحل تطور الجُسَيْدَات somites. أ. تترتب خلايا الأديم المتوسط حول جوف صغير. ب. تفقد خلايا الجدارين البطني والإنسي من الجُسَيْدَات ترتيبها الظهاري وتهاجر باتجاه القرود (الحبل الظهري notochord). وتولف هذه الخلايا إجمالاً البَضْعَةُ العظمية وأما خلايا القسم الظهري الوحشي من الجُسَيْدَات فتهاجر كطلائع عضلات الأطراف وجدار الجسم. وتهاجر الخلايا الظهرية الإنسية تحت الظهارة الظهرية المتبقية من الجُسَيْدَةِ لتكوّن البضعة العضلية. ج. تستمر الخلايا التي شكلت البضعة العضلية في الامتداد تحت الظهارة الظهرية. د. بعد الامتداد البطني لخلايا البضعة العضلية والجلدية تفقد هذه الخلايا هيئتها الظهارية وتنتشر خارجياً تحت الأديم الظاهر الغطائي لتشكّل الأدمة أو الجلد.

الطرف وجدار الجسم (القسم السفلي) (الشكل 1.9 و 2.9). وتقع المنطقة الأخرى ظهرياً إنسياً، وتهاجر من الناحية البطنية للخلايا التي تشكل البضعة الجلدية، وهي تكوّن البضعة العضلية. وتعتبر هذه المنطقة عن الجين النوعي العضلي ميف-5، MYF5، وهي التي تقوم بتكوين عضلات القسم الخلفي (الإبيميرية) (انظر الشكلان 1.9 و 2.9). وتلتحم الخلايا



الشكل 2.9: النماذج التعبيرية للجينات التي تنظم تمايز الجُسَيْدات. يُفرَز العامل القنفذي الصوتي SHH من الحبل الظهري والصفائح الأرضية للأنبوب العصبي وهي تخرّض الجزء البطني من الجُسَيْدَة على تشكيل البضعة العظمية والتعبير بالعامل PAX1، والذي يضبط بدوره توليد الغضاريف وتشكيل الفقرات، وأما بروتينات WNT الناتجة عن الأنبوب العصبي الظهري فتتنشط PAX3 الذي يعين حدود البضعة الجلدية العضلية. وتوجه بروتينات WNT القسم الظهري الإنسي من الجُسَيْدَة لتكوين العضلات المحورية الخلفية وتعبير جين العضلات النوعي MYF5. ويُوَجِّه القسم الظهري المتوسط من الجُسَيْدَة ليغدو جلدًا بوساطة الموجهة العصبية 3 (النيوروتروفين 3 ويرمز NT3) وهو تعبّر صادر عن الأنبوب العصبي الظهري. وأما تكوين العضلات المحورية السفلية (التحتية) (للطرف والجدار الجسدي) فتشتق من الجزء الظهري الوحشي من الجُسَيْدَة تحت التأثير المشترك من البروتينات المنشّطة WNT وبروتينات BNP-4 التثبيطية وهما يعملان معاً على تنشيط تعبير MYO-D.

الطليعية أثناء التمايز وهي الأرومات العضلية لتشكل الألياف العضلية الطويلة المتعددة النواة. وتظهر اللييفات العضلية سريعاً في الهيولى، وتظهر في نهاية الشهر الثالث الخطوط النموذجية العرضانية في العضلات الهيكلية. وتحدث بروزات مشابهة في القسيمات الجسدية السبعة من المنطقة الرأسية وفي الاتجاه المنقاري من الجُسَيْدَات القذالية. وتبقى القسيمات الجسدية تراكيب متعضية رخوة، ولا تنفصل على أي حال إلى قطع بضعية عظمية ولا إلى بضعات (قطاعات) جلدية عضلية.

التنظيمُ الجُزِيئيُّ للتطورِ العضليِّ

Molecular Regulation of Muscle Development

حدّدت الجينات التي تضبط النماء العضلي حديثاً. إذ إنَّ إشعارة *BMP-4* ومن المحتمل أن تكون معها أيضاً *FGFs* المفرزة من الأديم المتوسط للصفحة الوحشية مع بروتينات *WNT* المنطلقة من الأديم الظاهر المجاور تحرض الخلايا الظهرية الوحشية من الجُسَيْدَة على تعبير الجين *MYO-D* الخاص بالعضلات. يحرّض *BMP-4* المفرز من الغطاء الأديمي الظاهر على إنتاج بروتينات *WNT* من الأنبوب العصبي الظهري وتعمل هذه البروتينات على دفع الخلايا الظهرية الإنسية من الجُسَيْدَة على تنشيط *MYF5* وهو جين نوعي آخر للعضلات (الشكل 2.9). وإنَّ هذين الجينين أعضاء في عائلة الميود *MYO-D* الخاصة بالعضلات، والتي تشمل أيضاً جينات الميوجينين و *MRF-4*. وتنشط بروتينات الجينات لإنتاج الميوجينين و *MRF5* والتي تحرض بدورها على تكوين الأنابيب العضلية والألياف العضلية. ويملك جميع أعضاء عائلة الميود مواضع لروابط دناوية (DNA) وتعمل كمعامل انتساخ لتنظيم جينات التيار النازل في طريق التمايز العضلي.

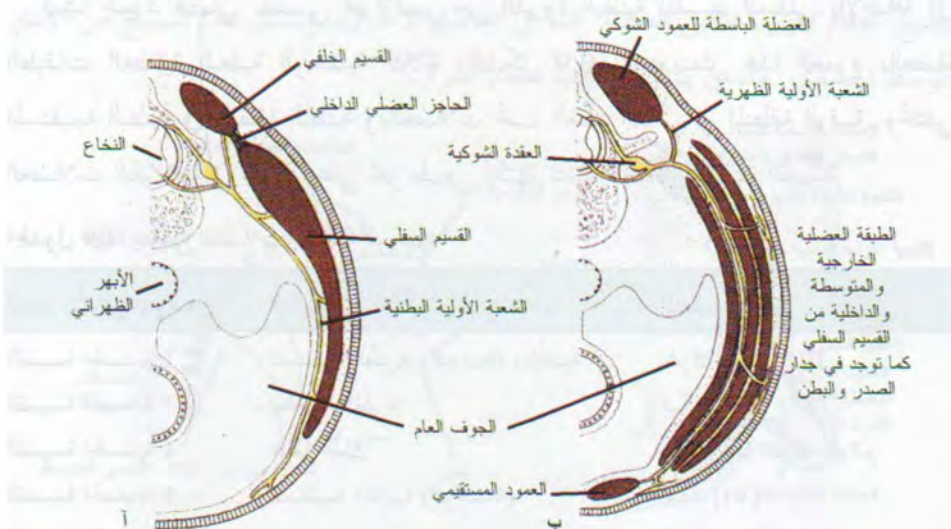
إطرازُ العَصَلَات Patterning of Muscles

ينضبط تشكّل الطراز العضلي بوساطة النسيج الضام الذي تمّاجر إليه الأرومات العضلية. ويشقّ النسيج الضام في منطقة الرأس من خلايا العرف العصبي، ويتميز في المنطقة الرقبية والقذالية عن الأديم المتوسط الجسدي وكذلك ينشأ في جدار الجسم والأطراف عن الأديم المتوسط الجسدي.

مشتقات الخلايا العضلية الطليعية

Derivatives of Precursor Muscle Cells

تتجمع الخلايا العضلية المنتظرة في قسمين في نهاية الأسبوع الخامس: قسم ظهري صغير هو القسم الظهري (أو ظهر الجُسَيْدَة) ويتكون من الخلايا الظهرية الإنسية للجُسَيْدَة والتي تصبح البضعة العضلية. وقسم بطني كبير وهو القسم السفلي ويتكون من هجرة الخلايا الظهرية الوحشية من الجُسَيْدَة (الشكل 1.9 ب و 3.9 أ). تنقسم الأعصاب التي تعصب العضلات القطعية أيضاً إلى قسمين هما: الشعبة الأولية الظهرية للقسم الظهري، والشعبة الأولية البطنية للقسم السفلي (الشكل 3.9 ب) وتبقى هذه الأعصاب مع القطع العضلية الأصلية خلال هجرتها.



الشكل 3.9: أ. مقطع مستعرض عبر المنطقة الصدرية لجنين عمره 5 أسابيع، وتعصب عضلات الجزء الظهري من جدار البطن (القسم الخلفي) والجزء البطني (القسم السفلي) بالشعبة الأولية الظهرية والشعبة الأولية البطنية على التوالي. ب. يشبه (أ) لكنه في مرحلة متأخرة من التطور حيث يشكل القسم السفلي ثلاث طبقات عضلية وعموداً عضلياً طولانياً بطنياً.

تشكل الأرومات العضلية في القسم الظهري العضلات الباسطة للعمود الفقري وأما التابعة للقسم السفلي فتنشأ عنها عضلات الأطراف وجدار الجسم (الشكل 3.9 ب). تشكل

الأرومات العضلية في القسم السفلي الرقبى العضلات الأُخعية والذقنية اللامية والعضلات أمام الفقرات. وأما الناشئة عن القطع الصدرية فتتنقسم إلى ثلاث طبقات والتي تتمثل في الصدر بالعضلات الوريبة الخارجية والداخلية والعُمقى أو العضلة الصدرية المعترضة (الشكل 3.9ب). وأما في الجدار البطني فتؤلف هذه الطبقات الثلاثة: العضلة المنحرفة الخارجية والعضلة المنحرفة الداخلية والعضلة البطنية المعترضة. وإن وجود الأضلاع في جدار الصدر يجعل الحالة القَطَعِيَّة للعضلات الصدرية مستمرة، بينما تلتحم العضلات في القطع المختلفة من الجدار البطني لتشكيل صفيحة كبيرة من النسيج العضلي. وتشكل الأرومات العضلية من الأرومات السفلية للقطع القطنية العضلة القطنية الرباعية، وتشكل القطع في المنطقة العجزية والعصعصية عضلة الحاجز الحوضي والعضلات المخططة للشرح.

ينشأ عمود عضلي بطني طولاني من الذروة البطنية للقسم السفلي بالإضافة إلى الطبقات العضلية البطنية الوحشية الثلاثة (الشكل 3.9ب). ويتمثل هذا العمود بالعضلة المستقيمة البطنية في المنطقة البطنية وبالعضلات تحت العظم اللامي في المنطقة الرقبية. وتختفي العضلات الطولانية في الصدر على نحو طبيعي لكنها تتمثل أحياناً بالعضلة القصية.

الجدول 1.9: مناشئ العضلات القحفية الوجهية

| المنشأ الأديمي المتوسط | العضلات | التعصيب |
|----------------------------|--------------------------------------|-------------------------|
| القسيمة الجسدية 1, 2 | المستقيمة العلوية والمتوسطة والبطنية | الحرك العيني III |
| القسيمة الجسدية 3 | المنحرفة العلوية | البكري (IV) |
| القسيمة الجسدية 4 | غالق الفك | الخامس V المثلث التوائم |
| القسيمة الجسدية 5 | المستقيمة الجانبية (الوحشية) | المبعد (VI) |
| القسيمة الجسدية 6 | فاتحة الفك، وأخرى من القوس الثاني | الوجهي (VII) |
| القسيمة الجسدية 7 | الإبرية البلعومية | اللساني البلعومي (IX) |
| الجسديتان 1, 2 | الحنجرية الداخلية | المبهم X |
| الجسديتان 2-5 ^a | اللسان | تحت اللسان XII |

^a. تؤلف الجسيدات 5.2 المجموعة القذالية (وتتنكس الجسيدة 1 في أكبر جزء)

تكوين عضلات الرأس Head Musculature

تشق جميع العضلات الإرادية في منطقة الرأس من الأدم المتوسط المجاور للمحور

(القسيّمات الجسدية والجسّيدات) بما في ذلك العضلات المكونة للسان والعينين (عدا عضلات القزحية التي تشتق من الأديم الظاهر للقديح البصري) والتي ترتبط بالأقواس (الحشويّة) البلعومية (الجدول 1.9)، وأما نماذج تشكل العضلات في الرأس فتوجّه من قبل عناصر النسيج الضام المشتق من خلايا العرف العصبي.

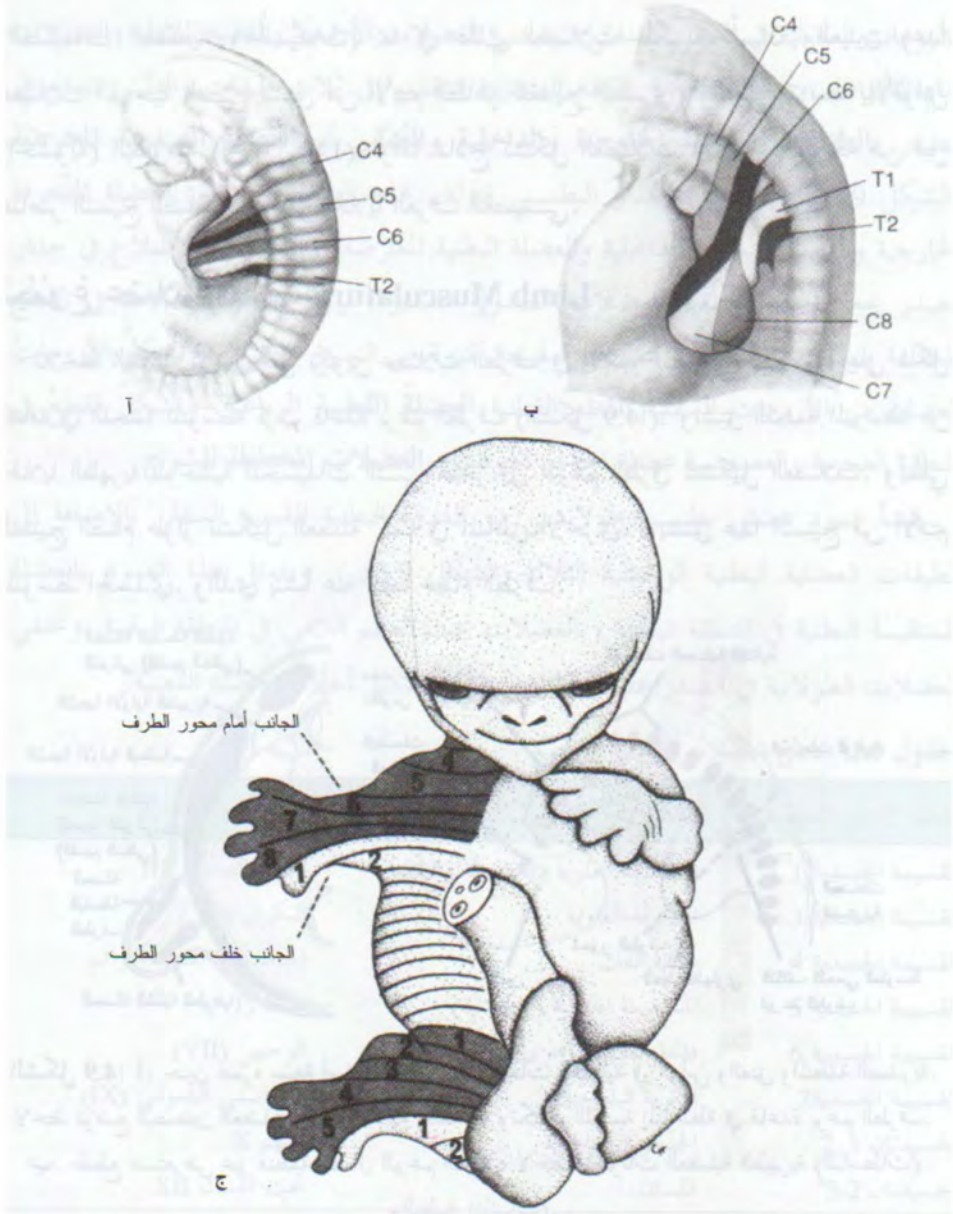
مَجْمُوعُ عضلات الطرف Limb Musculature

تلاحظ الدلائل الأولى على تكوين عضلات الطرف في الأسبوع السابع من النماء على شكل كثافة في اللحمية المتوسطة قرب قاعدة برعم الطرف (الشكل 4.9آ). وتشتق اللحمية المتوسطة من الخلايا الظهرية الوحشية للجسّيدات التي تهاجر إلى البرعم الطرفي لتشكيل العضلات. ويُملي النسيج الضام طراز تشكيل العضلة كما في المناطق الأخرى، ويشق هذا النسيج من الأديم المتوسط الجسدي. والذي ينشأ عنه أيضاً عظام الطرف.



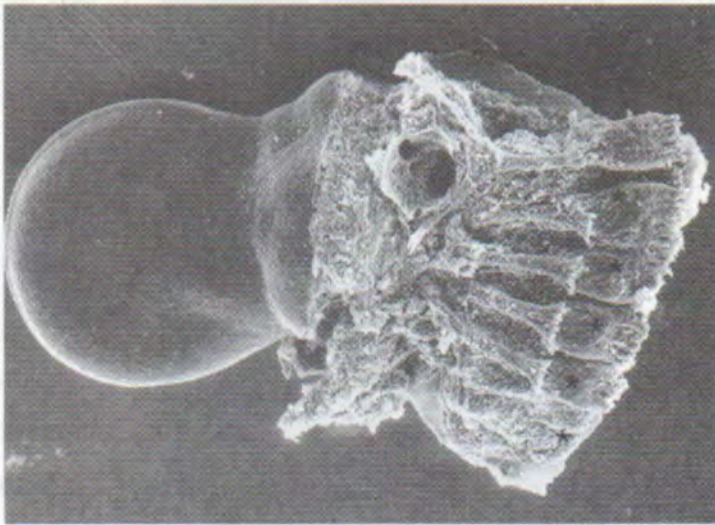
الشكل 4.9: آ. جنين عمره سبعة أسابيع تظهر فيه البضعات العضلية في الرأس والعنق والمنطقة الصدرية. لاحظ توزيع البضعتين العضليتين أمام الأذنية والقذالية وتكثف اللحمية المتوسطة في قاعدة برعم الطرف. **ب.** مقطع مستعرض عبر منطقة اتصال البرعم الطرفي، لاحظ المكونات العضلية الظهرية (الباسطات) والبطنية (المثنيات).

ينقسم النسيج العضلي إلى مكونين مع تطاول البراعم الطرفية وهما: مُثْنِي وباسط (الشكل 4.9ب)، ومع أن عضلات الأطراف تبدأ قِطْعِيَّةً إلا أنها تلتحم مع مرور الزمن وتتألف من نسيج يشتق من قطع متعددة.



الشكل 5.9: برعما الطرفين مع ظهور قطعهما الناشئة عنهما، ويختفي مع التطور المتقدم النموذج القطعي. ويبقى على أي حال الترتيب المتتالي في نموذج البضعات الجلدية ويمكن تمييزه عند البالغين. أ. برعم الطرف العلوي خلال خمسة أسابيع ب. برعم الطرف العلوي خلال ستة أسابيع ج. برعم الطرفين خلال سبعة أسابيع.

يقع برعما الطرف العلوي مقابل القطع الرقبية الخمسة السفلية والقطعتين العلويتين الصدريتين (الشكل 5.9 آ وب). ويقع برعما الطرفين السفليين مقابل القطع القطنية الأربعة السفلية والقطعتين العجزيتين العلويتين (الشكل 5.9 ج)، وحالما تتشكل البراعم تخترق الشعب الأولية البطنية الصادرة عن الأعصاب الشوكية اللحمية المتوسطة (الشكل 6.9). وتدخل في البداية كل شعبة بطنية مع شعب معزولة بطنية وظهرية ولكن سرعان ما تتحد هذه الشعب لتشكل عصبين كبيرين أحدهما ظهري والآخر بطني. وهكذا فإن العصب الكعبري الذي يعصب مجموعة عضلات الباسطات يتكون بمشاركة الشعب القطعية الظهرية في حين يعصب العصب الزندي مع العصب المتوسط العضلات المثنية ويتكونان من مشاركة الشعب البطنية، وبعد أن تدخل الأعصاب البرعم الطرفي مباشرة فإنها توطد اتصالاً وثيقاً مع التكثف الأديمي المتوسط المتمايز، مع اتصال باكر بين العصب والخلايا العضلية وهو من المتطلبات لإتمام التمايز الوظيفي.



الشكل 6.9: صورة مجهرية إلكترونية تفريسية لبرعم الطرف العلوي للفأر، تظهر الأعصاب الشوكية التي تدخل الطرف وتشير علامات النجمة إلى العقد الشوكية.

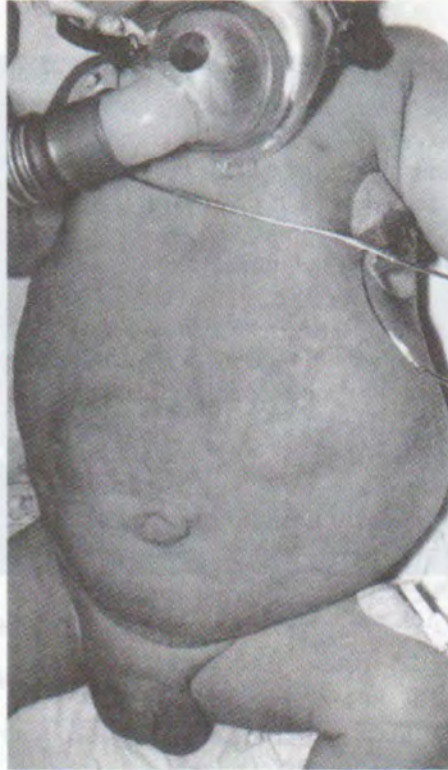
لا تقوم الأعصاب الشوكية بدور هام على مستوى التمايز والتعصيب الحركي لمجموعة العضلات الطرفية فحسب بل تقوم بالتعصيب الحسي أيضاً للبضعات (القطاعات) الجلدية.

ومع أن نماذج القطاعات الجلدية الأصلية تتبدل مع نمو الطرف إلا الترتيب المتتالي المنتظم يبقى مميزاً في فترة البلوغ (الشكل 5.9).

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

يشيع الغياب الجزئي أو الكامل لعضلة أو أكثر من العضلات نوعاً ما. وأحد أفضل الأمثلة على ذلك الغياب الجزئي أو الكامل للعضلة الصدرية الكبيرة (شدوذ بولاند). ويمكن أن يحدث على نحو مشابه غياب كامل أو جزئي في العضلات: الأخصية الطويلة والمسنة الأمامية والفخذية الرباعية.

يؤدي الغياب الجزئي أو الكامل لمجموعة العضلات البطنية إلى حدوث متلازمة البطن البرقوعية (الشكل 7.9)، وعادة ما يكون الجدار البطنى رقيقاً جداً بحيث يمكن مشاهدة الأعضاء أو جسها بسهولة، وكثيراً ما يترافق هذا العيب مع تشوهات الجهاز البولي والمثانة.



الشكل 7.9: متلازمة البطن البرقوعية: البطن متوسعة نتيجة عدم تنسج عضلات الجدار البطنى.

العضلة القلبية Cardiac Muscle

تتطور العضلة القلبية من الأديم المتوسط الحشويّ المحيط بالأنبوب القلبي البطني. وتلتصق الأرومات العضلية ببعضها بروابط خاصة تتطور فيما بعد إلى الأقراص المقحمة. وتتطور الألياف العضلية كما في العضلة الهيكلية ولكن لا تلتحم الأرومات العضلية هنا. وتشاهد أثناء التطور المتأخر بعض حُزَم الخلايا العضلية الخاصة القليلة على شكل ألياف عضلية مضطربة وغير منتظمة، وهذه الألياف هي ألياف بوركنج والتي تشكل جهاز النقل القلبي.

العضلة الملساء Smooth Muscle

تشتق العضلات الملساء في جدار المعى ومشتقاته من الأديم المتوسط الحشويّ المحيط بالأديم البطني لهذه التراكيب. وتتمايز العضلات الملساء الوعائية عن الأديم المتوسط المجاور للبطانة الوعائية. وأما العضلات القابضة والموسعة للحدقة والنسيج العضلي في الغدد الثديية والعرقية فإنها تنشأ من الأديم الظاهر.

ملخص Summary

تنشأ معظم العضلات من الأديم المتوسط، وتشتق العضلات الهيكلية من الأديم المتوسط المجاور للمحور، بما في ذلك: (آ) الجُسُيدات التي تنشأ عنها عضلات الهيكل المحوري والجدار البطني والأطراف. (ب) القسيمات الجسدية التي تنشأ عنها عضلات الرأس. وتشتق الخلايا المولدة للنسيج العضلي من الخلايا الظهرية الوحشية والظهرية الإنسية من الجُسُيدات. وتعتبر خلايا الجزء الظهري الوحشي بوساطة *MYO-D* وتهاجر لتشكيل عضلات القسم السفلي. وأما خلايا الجزء الظهري الإنسي فتعتبر بوساطة (*MYF5*) وتهاجر بطناً إلى البُضعة الجلدية لتشكيل البُضعة العضلية وأخيراً تشكل عضلات القسم الخلفي. وتنقسم في الأسبوع الخامس الخلايا الطليعية العضلية إلى جزء ظهري صغير (القسم الخلفي) يتعصب بالشعبة الأولية الظهرية، وجزء بطني كبير (القسم السفلي) يتعصب بالشعبة الأولية البطنية. وتشكل الأرومات العضلية في القسيمات الخلفية (الظهرية) العضلات

الباسطة للعمود الفقري. وأما الأرومات العضلية في القسيمات السفلية فتشكل العضلات الطرفية وعضلات جدار البطن. ويشترك النسيج الضام من الجُسَيْدات والأديم المتوسطي الجسدي والعرف العصبي (المنطقة الرأسية)، مقدمة مرصافاً Template لتأسيس النماذج العضلية. وتشتق معظم العضلات الملساء والألياف العضلية القلبية من الأديم المتوسط الحشويّ بينما تشتق العضلات الملساء للحديقة والغدد الثديية والعرقية من الأديم الظاهر.

مشاكل للحل

1. تشتق الخلايا العضلية من منطقتين من الجُسَيْدات، ما هما؟ وأي المنطقتين تشكل القسم الخلفي؟ وأيها تشكل القسم السفلي؟ وما العضلات التي تشكلها هاتان المنطقتان؟
2. عند فحص وليدة أنثى لاحظت بأن حلمتها اليمنى أخفض من اليسرى وأنّ الشية الإبطية الأمامية اليمنى غائبة تقريباً، ما تشخيصك للحالة؟
3. على أي نمط من النسيج يعتمد إطاراز العضلات؟
4. كيف تشرح الحقيقة بأنّ العصب الحجابي الذي ينشأ عن القطع الرقبية 3، 4، 5 يعصب الحجاب في المنطقة الصدرية.

قراءات مقترحة

- Blagden CS, Hughes SM: Extrinsic influences on limb muscle organization. *Cell Tiss Res* 296:141, 1999.
- Brand-Seberi B, Christ B: Genetic and epigenetic control of muscle development in vertebrates. *Cell Tiss Res* 296:199, 1999
- Braun T, Arnold HH: *Myf5* and *MyoD* genes are activated in distinct mesenchymal stem cells and determine different skeletal muscle lineages. *EMBO J* 15:310, 1996.
- Chevallier A, Kieny M, Mauger A: Limb-somite relationship: origin of the limb musculature. *J Embryol Exp Morphol* 41:245, 1977.
- Christ B, Jacob M, Jacob HJ: On the origin and development of the ventrolateral abdominal muscles in the avian embryo. *Anat Embryol* 166:87, 1983.
- Cossu G, et al.: Activation of different myogenic pathways: *myf5* is induced by the neural tube and *MyoD* by the dorsal ectoderm in mouse paraxial mesoderm. *Development* 122:429, 1996.
- Levi AC, Borghi F, Garavoglia M: Development of the anal canal muscles. *Dis Colon Rectum* 34:262, 1991.
- Noden DM: The embryonic origins of avian cephalic and cervical muscles and associated connective tissues. *Am J Anat* 168:257, 1983.
- Noden DM: Craniofacial development: new views on old problems. *Anat Rec* 208:113, 1984.
- Noden DM: Interactions and fates of avian craniofacial mesenchyme. *Development* 103:121, 1988.

أجواف الجسم Body Cavities

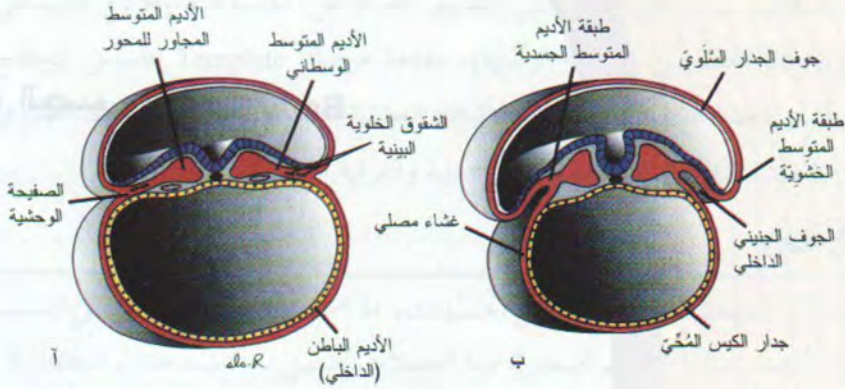
تكوين الجوف الجنيني الداخلي

Formation of the Intraembryonic Cavity

يتميز في نهاية الأسبوع الثالث الأدم المتوسط داخل الجنين وعلى جانبي الخط المتوسط إلى جزء مجاور للمحور هو الجزء الوسطاني وصفيحة جانبية (الشكل 1.10 أ ، وعندما تظهر الفلوع (الشقوق) بين الخلايا في الأدم المتوسط الجانبي تنقسم الصفيحتان إلى طبقتين: الطبقة الأديمية المتوسطة الجسدية والطبقة الأديمية المتوسطة الحشوية. وتتمادى هذه الأخيرة مع الأدم المتوسط لجدار الكيس المائي (الشكل 1.10 ب) ويشكل الحيز المحدود بهذه الطبقات الجوف الجنيني الداخلي (جوف الجسم).

ويكون هذا الجوف الجنيني الداخلي في البداية (داخل الجنين) في جانبية الأيمن والأيسر باتصال مفتوح مع الجوف الجنيني الخارجي (خارج الجنين). ويزول هذا الاتصال عندما ينشئ جسم الجنين رأسياً ذنبياً وفي الجانبين (الشكل 1.10 آ و د)، ويتوسع بهذا الأسلوب الجوف داخل الجنين من

المنطقة الصدرية إلى المنطقة الحوضية.



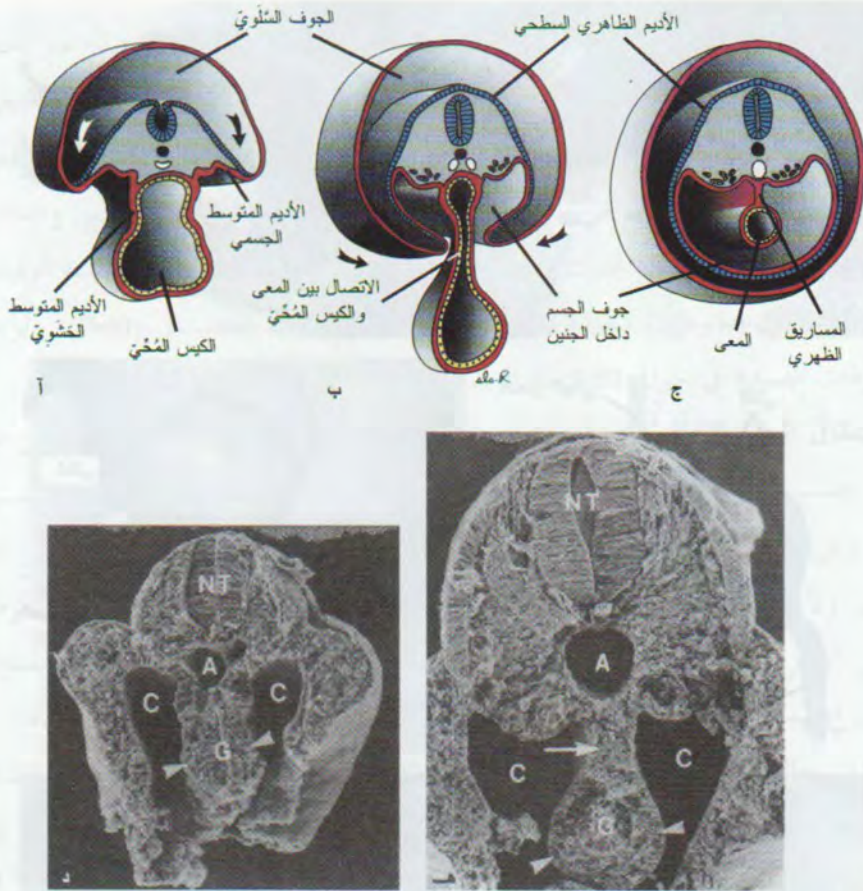
الشكل 1.10: أ. مقطع مستعرض في جنين عمره 19 يوماً تشاهد فيه شقوق خلوية بينية في الأديم المتوسط من الصفائح الجانبية. ب. المقطع لجنين بعمر 20 يوماً تقريباً، وتنقسم الصفائح الجانبية إلى طبقتين من الأديم المتوسط الجسدي والخشوي والتي تحدد الجوف الحشوي العام الداخلي للجنين. وتتمايز النسيج التي تحدد هذا الجوف العام إلى أغشية مصلية.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

عيوب الجدار الجسمي Body Wall Defects

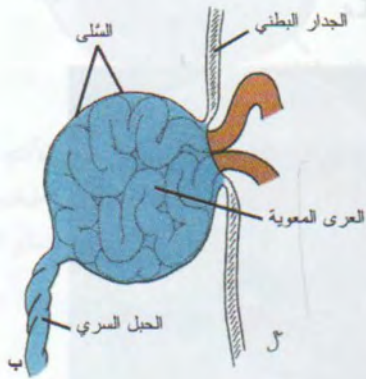
قد تشمل عيوب جدار الجسم البطنية في الصدر والبطن القلب والأحشاء البطنية والأعضاء البولية التناسلية. وقد تكون ناجمة عن فشل انشاء الجسم، وفي هذه الحالة فإن واحداً أو أكثر من الانشاءات الأربعة (الرأسي والذنبية والجانبية) تكون مسؤولة عن انغلاق جدار الجسم البطنية عند السرة وعن فشل ذلك التطور في تلك المنطقة. وهناك سبب آخر لهذه العيوب هو نقص نماء تراكيب جدار الجسم، بما في ذلك العضلات أو العظم أو الجلد.

القص المشقوق cleftsternum هو عيب في جدار الجسم البطنية ينجم عن عوز التحام الشريطيين الأديميين المتوسطين في الجهتين والمسؤولين عن تكوين هذا التركيب القصي. ويرز القلب في بعض الحالات عبر العيب القصي (سواء الشق القصي أم غياب الثلث السفلي من القص) ويتوضع خارج الجسم (انتباز القلب) (الشكل 3.10). وقد يشمل العيب أحياناً الصدر والبطن منشأ طيفاً من الشذوذات تعرف باسم خماسية كانتريل وتشمل ما يلي:



الشكل 2.10: مقاطع مستعرضة عبر أجنة بمراحل مختلفة من النماء. آ. الجوف الجنيني الداخلي باتصال مفتوح مع الجوف الجنيني الخارجي. ب. يقترب الجوف الجنيني الداخلي من الانفصال عن الجوف الجنيني الخارجي. ج. تتمادى في نهاية الأسبوع الرابع طبقتا الأديم المتوسط الخشوي مع الطبقتين الجسديتين كغشاء مضاعف الطبقة. ويمتد المساريق الظهرية من الحدود الرأسية للمعى الأمامي إلى نهاية المعى الخلفي. د وهـ صورتان إلكترونيتان تفريسيان لمقطعين عبر جنينين لفأر تظهران تفاصيل مشاهدة لتلك الموجودة في ب وج على التوالي. G: أنبوب المعى (رأسي السهم)، الأديم المتوسط الخشوي. C: جوف الجسم (السهم)، المساريق الظهرية. A: الأهر الظهرية. NT: الأنبوب العصبي.

القص المشقوق، انتباز القلب، القيلة السرية، الفتق الحجابي (الجزء الأمامي)، العيوب القلبية الخلقية (عيوب الحاجز بين البطينين، رباعي فالو). ويبدو أن عيب انتباز القلب ينجم عن سوء تطور الانشاءين الرأسي والجانبية.



الشكل 3.10: عيوب جدار الجسم البطنية (الأمامي). أ. طفل مصاب بانتباذ القلب. فشل الأديم المتوسط القصبي في الالتحام وتوضع القلب خارج الجسم. ب. قيلة سرية مع فشل العرى المعوية في العودة إلى جوف الجسم عقب الفتق الفيزيولوجي. العزى المفتوحة مغطاة بالسلي. ج. قيلة سرية لدى وليد. د. وليد مصاب بانشقاق البطن الخلقي، حيث عادت العرى المعوية إلى جوف الجسم ثم انفتحت مرة أخرى عبر شق في جدار البطن، وعادةً ما يكون ذلك على يمين السرة في مكان تراجع الوريد السري الأيمن. وعلى خلاف القيلة السرية فالعيب هنا لا يتغطى بالسلي.

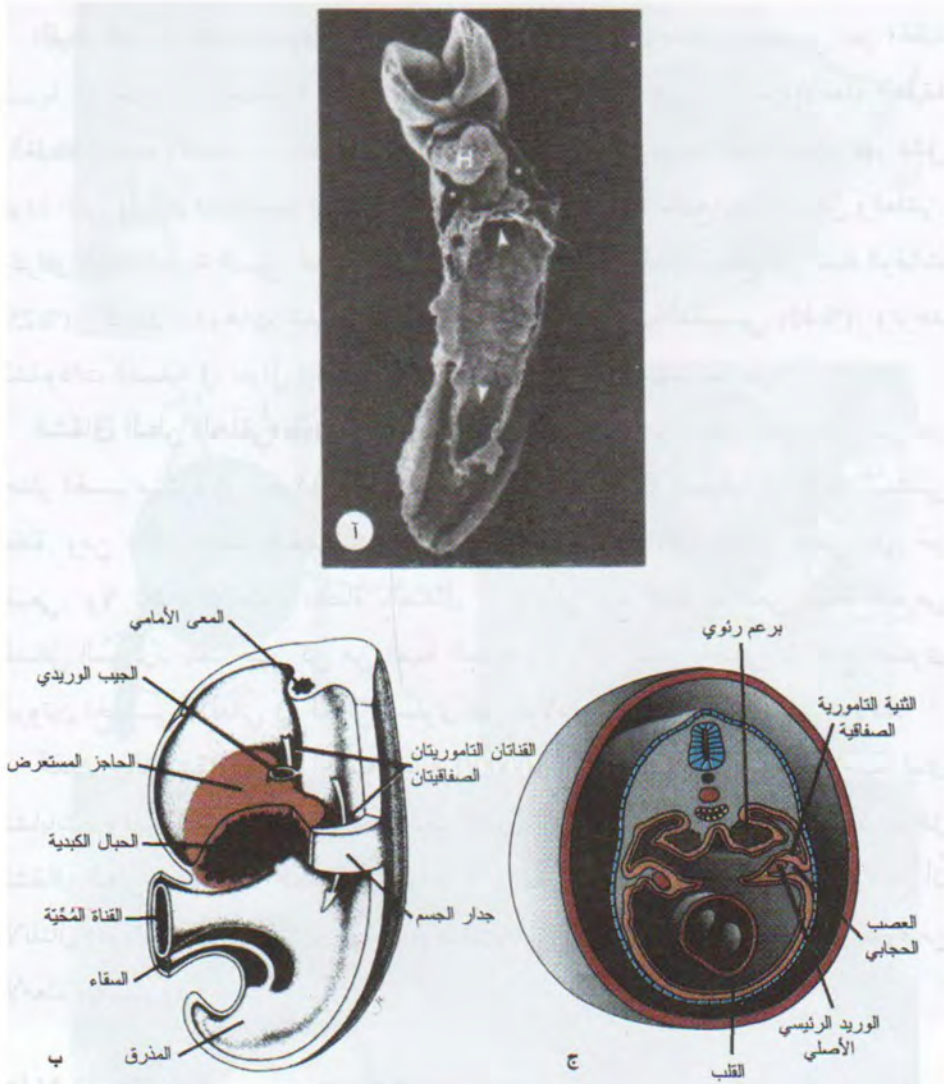
الْقِيلَةُ السَّرِيَّةُ omphalocele (الشكل 3.10 ب) هي انفتاق حشوي بطني عبر الحلقة السرية الضخمة. والأحشاء التي يمكن أن تكون موجودة هي: الكبد والأمعاء الدقيقة والغليظة والمعدة والطحال أو المثانة وتكون مغطاة بالسلي. وأما سبب القيلة السرية فهو فشل عودة المعى إلى جوف الجسم من انفتاقه الفيزيولوجي خلال الأسابيع بين السادس والعاشر. وتترافق القيلة السرية التي تحدث بنسبة 10000/2.5 ولادة بمعدل مرتفع من نسبة الوفيات (25%) وكذلك بتشوهات شديدة (50%) وعيوب في الأنبوب العصبي (40%). وتوجد الشذوذات الصبغية في حوالي 50% من الولدان الأحياء الذين لديهم قيلة سرية.

انشقاق البطن الخلقي gastrochisis (الشكل 3.10 ج) وهو انفتاق محتويات البطن عبر جدار الجسم مباشرة إلى الجوف السلوي ويحدث وحشياً بالنسبة للسرة، وفي الجهة اليمنى عادة. ومن خلال منطقة ضعيفة بسبب تراجع الوريد السري الأيمن والذي يختفي على نحو طبيعي. ولا تكون الأحشاء مغطاة بالصفاق أو بالسلي وقد يتخرب المعى نتيجة التعرض للسائل السلوي. يتصاحب كل من القيلة السرية وانشقاق البطن الخلقي بارتفاع مستوى البروتين الجنيني الألفائي في السائل السلوي قبل الولادة والذي يمكن تحريه قبل الولادة.

تحدث حالة انشقاق البطن الخلقي بنسبة 10000/1 ولادة لكنها تزداد تواتراً ولاسيما لدى الشابات، وقد يرتبط ذلك باستخدام الكوكايين، وعلى خلاف القيلة السرية، لا يترافق انشقاق البطن بشذوذات صبغية أو عيوب شديدة، ولذلك فإن معدل البقاء ممتاز مع أن الانتال (دوران المعى) يؤدي إلى توقف الإمداد بالدم والذي يمكن أن يتلف مناطق كبيرة من الأمعاء ويسبب وفاة الجنين.

الأغشية المصليّة Serous Membranes

تبطن خلايا الأديم المتوسط الجسدية الجوف الجنيني الداخلي وتصبح متوسطة وتشكل طبقة جدارية من الأغشية المصلية تبطن القسم الخارجي من الجوف الصفاقي والجنبي والتاموري. وبطريقة مشابهة فإن خلايا طبقة الأديم المتوسط الحشوية تشكل طبقة حشوية من الأغشية المصلية تغطي الأعضاء البطنية والرئتين والقلب (الشكل 1.10). وتتماذى الطبقتان الحشوية والجدارية مع بعضهما لتشكلا المساريق الظهرية (الشكل 2.10 ج ود) والذي يعلّق



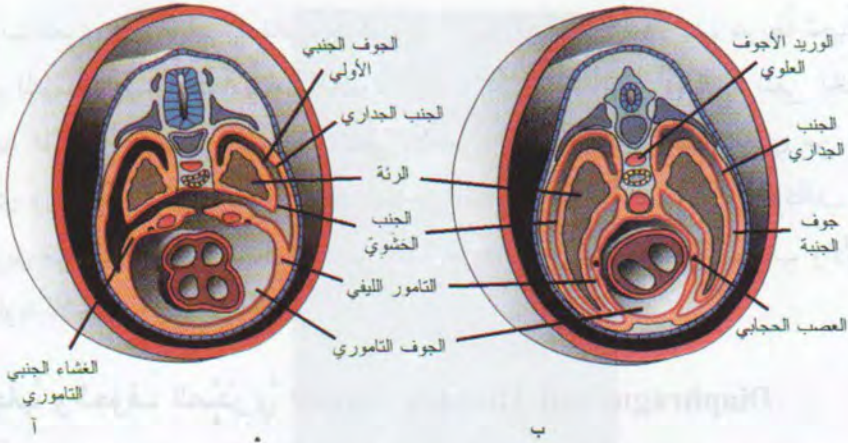
الشكل 4.10: آ. صورة مجهرية إلكترونية تظهر منظرًا بطنيًا لجنين فأر يعادل الأسبوع الرابع تقريباً من النماء البشري. الأنبوب المعوي مغلق، وتشاهد البوابات المعوية الأمامية والخلفية (رؤوس الأسهم). ويتوضع القلب (H) في الجوف الأولي الجنيني التاموري (النحمتان)، والذي ينزل تدريجياً عن جوف البطن بالحاجز المستعرض (السهم)، ب. جزء من الجنين في حوالي الأسبوع الخامس وقد أزيلت أجزاء من جدار الجسم والحاجز المستعرض لإظهار القناتين التاموريتين الصفائيتين. لاحظ ثخانة الحاجز المستعرض والحبال الكبدية التي تخترق الحجاب. ج. نمو الرعمين الرئويين في القناتين التاموريتين الصفائيتين. لاحظ الثنية الجنينية التامورية.

الأنبوب المعوي في الجوف الصفاقي. ويكون هذا المساريق الظهري في البدء شريطاً ثخيناً من الأديم المتوسط ويسير متماًداً من الحدود الرأسية للمعى الأمامي إلى نهاية المعى الخلفي. ويوجد المساريق البطنى فقط من المعى الأمامي الذنبى إلى القسم العلوي من الاثنا عشري وينتج عن ترقق الأديم المتوسط للحاجز المستعرض (انظر الفصل 13). وتتألف هذه المساريق من طبقتين من الصفاق والتي تقدم طريقاً للأوعية الدموية والأعصاب والأوعية للمفاوية للأجهزة العضوية.

الحجابُ والجوفُ الصدريّ Diaphragm and Thoracic Cavity

إنَّ الحاجزَ المستعرض هو صفيحةٌ ثخينة من النسيج الأديمي المتوسط تشغل الحيز بين الجوف الصدري وسويقة الكيس المُحَيَّ (الشكل 4.10 أ و ب). ولا يفصل هذا الحاجزُ الجوفَ الصدري عن الجوف البطنى تماماً لكنه يترك فتحتين كبيرتين هما الفتحتان التامورية الصفاقية الموجودتان على جانبي المعى الأمامي (الشكل 4.10 ب).

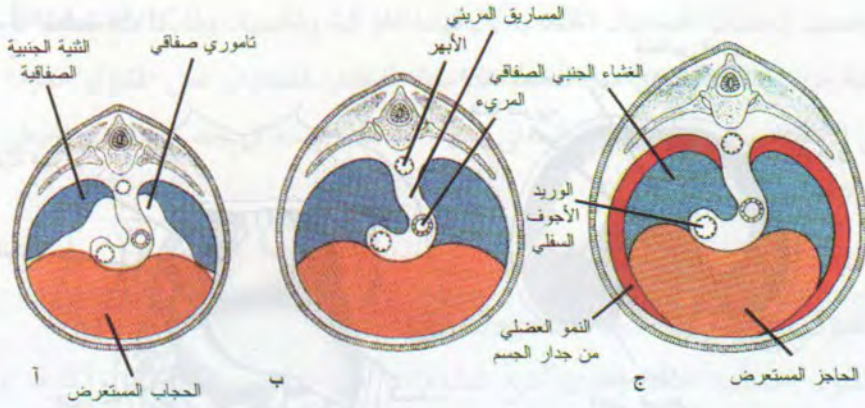
وعندما يبدأ برعما الرئتين بالنمو فإنهما يتوسعان بالامتداد في الاتجاه الذنبى الجانبى (الوحشى) ضمن القناتين التاموريتين الصفاقيتين (الشكل 4.10 ج). ومع النمو السريع للرئتين تصبح هاتان القناتان صغيرتين جداً وتبدأ الرئتان بالتوسع إلى داخل اللحمية المتوسطة لجدار الجسم ظهرياً ووحشياً وبطنياً (الشكل 4.10 ج). ويقع التمدد البطنى والوحشى خلف الثنيتين الجنبية التامورية. وتظهر هاتان الثنيتان في البدء كحيدين صغيرين يبرزان إلى الجوف الصدري الأولي غير المنقسم (الشكل 4.10 ج). ومع توسع الرئتين ينقسم الأديم المتوسط للجدار الجسمي إلى قسمين (الشكل 5.10) هما: (آ) الجدار المحدد للصدر (ب) الأغشية الجنبية التامورية والتي تمدد أو توسع الثنيات الجنبية التامورية والتي تحتوي الأوردة الرئيسية الأصلية والعصين الحجابيين. ثم يترل القلب بعد ذلك مع تغيرات في وضعية الجيب الوريدي تحول الأوردة الرئيسية الأصلية باتجاه الخط المتوسط، وتنسحب الأغشية الجنبية التامورية باتجاه الخارج بنمط يشبه المساريق (الشكل 5.10 آ). وأخيراً تلتحم مع بعضها ومع جذر الرئتين. وينقسم جوف الصدر إلى جوف محدد حول القلب وجوفين جنبيين (الشكل 5.10 ب). وتشكل الأغشية الجنبية التامورية التامور الليفى لدى البالغين.



الشكل 5.10: آ. تحول القناتين التاموريتين الصفائقيتين إلى الجوفين الجنبيين وتشكل الأغشية الجنبية التامورية. لاحظ أن الثنيتين الجنبيتين التاموريتين تحتويان الأوردة الرئيسية الأصلية والعصب الحجابي وتنقسم لحمة الجدار الجسمي إلى أغشية جنبية تامورية وجدار جسمي محدد. ب. الصدر بعد التحام الثنيتين الجنبيتين التاموريتين مع بعضهما ومع جذر الرئتين. لاحظ توضع العصب الحجابي الآن في التامور الليفي، ويتطور الوريد الرئيسي الأيمن إلى الوريد الأجوف العلوي.

تكوين الحجاب Formation of the Diaphragm

على الرغم من انفصال الجوفين الجنبيين عن الجوف التاموري إلا أنهما يبقيان باتصال مفتوح مع الجوف البطنى (الصفائقي) حيث يكون الحجاب ناقصاً. وتغلق الفتحة بين الجوفين المتوقعين مستقبلاً مع مزيد من التطور وهما الجوف الجنبي والجوف الصفائقي، بواسطة ثنيتين لهما شكل هلالى متزايد هما الثنيتان الجنبيتان الصفائقيتان، والثتان تبرزان في النهاية الذنبية للقناتين التاموريتين الصفائقيتين (الشكل 6.10 أ)، وتمتد الثنيتان إنسياً وبطنياً بالتدرج ثم تلتحمان بعد ذلك خلال الأسبوع السابع مع مساريق المريء ومع الحاجز المستعرض (الشكل 6.10 ب). ومن هنا ينغلق الاتصال بين المواضع الجنبية والصفائقية من جوف الجسم بواسطة الأغشية الجنبية الصفائقية. ومع التوسع الإضافي في الجوفين الجنبيين بالنسبة للحمة المتوسطة لجدار الجسم فإنها تضيف حافة محيطية للأغشية الجنبية الصفائقية (الشكل 6.10 ج). وحالما تتأسس هذه الحافة تنشأ أرومات عضلية في جدار الجسم تحترق الأغشية لتشكل الجزء العضلي من الحجاب.



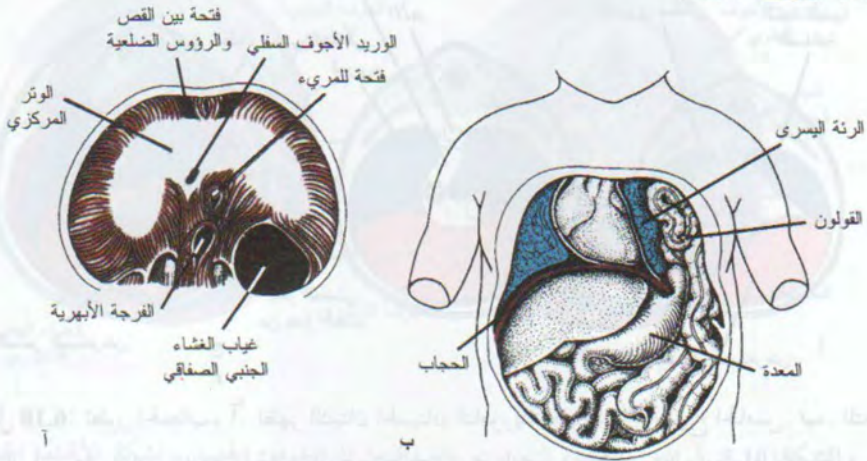
الشكل 6.10: تطور الحجاب، آ. تظهر الثنيتان الجنبيتان التاموريتان في بداية الأسبوع الخامس. ب. تلتحم الثنيتان الجنبيتان التاموريتان مع الحاجز المستعرض ومساريق المريء في الأسبوع السابع وتغلان الجوف الصدري عن الجوف البطني. ج. مقطع مستعرض في الشهر الرابع من التطور. هناك حافة إضافية تشتق من جدار الجسم وتشكل معظم الجزء المحيطي من الحجاب.

وهكذا يشتق الحجاب من التراكيب التالية: (آ) الحاجز المستعرض الذي يشكل الوتر المركزي للحجاب. (ب) الغشائين الحجابي الصفافي (ج) المكونات العضلية من الجدارين الجسديين الوحشي (الجانبين) والبطني (الأمامي). (د) مساريق المريء حيث تتطور عنها سيقان الحجاب (الشكل 6.10 ج).

يتوضع الحاجز المستعرض في البدء مقابل الجُسَيْدات الرقبية، وتنمو المكونات العصبية من القطع الرقبية الثالثة والرابعة والخامسة من الحبل الشوكي إلى الحجاب. وتعرف هذه الأعصاب في البداية باسم **الأعصاب الحجابية** وتمر إلى الحجاب عبر الثنيتين الجنبيتين التاموريتين (الشكل 4.10 ب)، وهذا ما يفسر أن التمدد اللاحق للرئتين والحجاب النازل يحول العصبين الحجابيين الذين يعصبان الحجاب إلى التامور اللففي (الشكل 5.10).

ومع أن الحاجز المستعرض يقع مقابل القطع الرقبية أثناء الأسبوع الرابع، ففي الأسبوع السادس يصبح الحجاب المتطور على مستوى الجُسَيْدات الصدرية. وتحدث إعادة توزيع الحجاب بسبب النمو السريع للجزء الظهرى من الجنين (العمود الفقري) بالمقارنة مع الجزء البطني. وتنشأ مع بداية الشهر الثالث بعض الأشرطة الظهرية من الحجاب على مستوى

الفقرة القطنية الأولى .1.



الشكل 7.10: فتق حجابي خلقي آ. السطح البطنى للحجاب مظهراً عيباً كبيراً في الغشاء الجنيني الصفاقي. ب. فتق العرى المعوية وجزء من المعدة إلى الجوف الجنيني الأيسر، وكثيراً ما يندفع القلب والمنصف إلى اليمين وتنضغط الرئة اليسرى. ج. صورة شعاعية لوليد مع عيب كبير في الجانب الأيسر من الحجاب. وقد دخلت الأحشاء البطنية إلى الصدر عبر العيب.

يعصب العصبان الحجابيان الحجابَ بأليافهما الحركية والحسية. ولما كانت معظم الأجزاء المحيطية من الحجاب تشتق من اللحمية المتوسطة للحدار الصدري فمن المقبول عموماً بأن بعض الأعصاب الوريدية الصدرية السفلى تسهم بأليافها الحسية في تعصيب القسم المحيطي من الحجاب.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

الفُتُوقُ الحجابيَّةُ Diaphragmatic Hernias

الفتوق الحجابية الخلقية إحدى أشيع التشوهات لدى الولدان (2000/1)، وأكثرها تواتراً تلك الناجمة عن فشل أحد الغشاءين الجنبيين الصفاقيين أو كليهما في غلق القناتين التاموريتين الصفاقيتين. وفي تلك الحالة يتمادى الجوفان الصفاقي والجنبسي أحدهما مع الآخر على طول جدار الجسم الخلفي. وتسمح هذه الفتوق لأحشاء البطن أن تدخل إلى الجوف الجنبسي. وتكون الفتوق في الجانب الأيسر بنسبة 85-90% من الحالات. ويمكن أن تدخل العرى المعوية والمعدة والطحال وجزء من الكبد إلى الجوف الصدري عبر الفتق (الشكل 7.10). وتدفع الأحشاء البطنية الموجودة في الصدر القلبَ باتجاه الأمام وتضغط الرئتين اللتين غالباً ما تكونان ناقصتا التنسج. و يترافق العيب إذا كان كبيراً بنسبة عالية من الوفيات (75%) نتيجة نقص تنسج الرئتين وخلل وظيفتهما.

يفشل في بعض الأحيان جزء صغير من الألياف العضلية الحجابية في التطور فيبقى الفتق غير مكتشف حتى يبلغ الطفل بضع سنوات. وكثيراً ما يشاهد مثل هذا العيب في القسم الأمامي من الحجاب، وهو الفتق المجاور للقص. وقد يدخل كيس صفاقي صغير يحتوي العرى المعوية إلى الصدر بين الجزء القصي والضلعي من الحجاب (الشكل 7.10).

والنمط الآخر من الفتوق الحجابية هو الفتق المريئي، ويعتقد بأنه ناجم عن قصر خلقي في المريء، وفيه يبقى القسم العلوي من المعدة في الصدر وتضيّق المعدة على مستوى الحجاب.

ملخص Summary

تظهر في نهاية الأسبوع الثالث الشقوق بين الخلايا في الأديم المتوسط وفي جانبي الخط المتوسط. وعندما تلتحم هذه الأحياز يتشكل الجوف الجنيني الداخلي



(جوف الجسم) المحدد بالأديم المتوسط الجسمي وطبقة الأديم المتوسط الحشوي (الشكلان 1.10 و 2.10). ويمتد الجوف الجنيني الداخلي من المنطقة الصدرية حتى المنطقة الحوضية، وسيشكل الأديم المتوسط الجسدي الطبقة الجدارية من الأغشية المصلية المبطنة للقسم الخارجي من الأجواف الصفاقية والجنبية والتامورية. ستشكل الطبقة الحشوية طبقة غشائية مصلية تغطي الرئتين والقلب وأعضاء البطن وهي الطبقة الحشوية المغطية للأعضاء، وتتمدد هذه الطبقات حتى جذر الأعضاء ضمن الأجواف. (كما لو دُفع أصبع ضمن بالون فتكون الطبقة المحيطة بالأصبع هي الطبقة الحشوية وأما باقي البالون فيمثل الطبقة الجدارية أو الجسدية المحيطة بجوف الجسم). وتدعى الأغشية الموجودة ضمن البطن باسم الصفاق.

يقسم الحجاب جوف الجسم إلى جوفين هما الجوف الصدري والجوف الصفاقي. وهو يتطور من أربعة مكونات: (آ) الحاجز المستعرض (الوتر المركزي)، (ب) الأغشية الجنبية الصفاقية (ج) المساريق الظهري للمريء، (د) المكونات العضلية من جدار الجسم (الشكل 6.10). وتشمل الفتوق الحجابية الخلقية عيباً يحدث بكثرة ويمثل عيب في الغشاء الجنبى الصفاقي في الجانب الأيسر.

ينقسم الجوف الصدري إلى جوف تاموري (حول القلب) وجوفين جنبين للرئتين، وذلك بواسطة الأغشية الجنبية التامورية (الشكل 5.10).

وتشكل طبقات مضاعفة من الصفاق المساريق mesentery التي تعلق الأنبوب المعوي وتقدم طريقاً للأوعية والأعصاب والأوعية اللمفاوية الخاصة بالأعضاء. ويعلق في البدء الأنبوب المعوي من النهاية الذنبية للمعى الأمامي إلى نهاية المعى الخلفي إلى جدار الجسم الظهري بواسطة المساريق الظهري (الشكل 2.10 ج و د). وتوجد المساريق البطنية المشتقة من الحجاب المستعرض فقط في منطقة الجزء الانتهائي من المريء والمعدة والجزء العلوي من الاثنا عشري (انظر الفصل 13).

مشاكل للحل

1. وليد لا يستطيع التنفس ومات بسرعة، وأظهر فتح الجثة بعد الوفاة عيباً حجاجياً كبيراً في الجهة اليسرى وتشغل المعدة والأمعاء الجانب الصدري الأيسر. وكانت الرئتان ناقصتي

التنسج بشدة. فما الأسس الجنينية لهذا العيب؟
2. ولد طفل بعيب كبير إلى جانب السرة، وقد خرجت معظم الأمعاء الغليظة والدقيقة من العيب وهي غير مغطاة بالسلي فما الأسس الجنينية لهذا الشذوذ، وهل يجب عليك مراعاة وجود تشوهات أخرى ممكنة؟

قراءات مقترحة

Cunniff C, Jones KL, Jones MC: Patterns of malformations in children with congenital diaphragmatic defects. *J Pediatr* 116:258, 1990.

Puri P, Gormak F: Lethal nonpulmonary anomalies associated with congenital diaphragmatic hernia: implications for early intrauterine surgery. *J Pediatr Surg* 35:29, 1984.

Skandalakis JE, Gray SW: *Embryology for Surgeons: The Embryological Basis for the Treatment of Congenital Anomalies*. 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994.

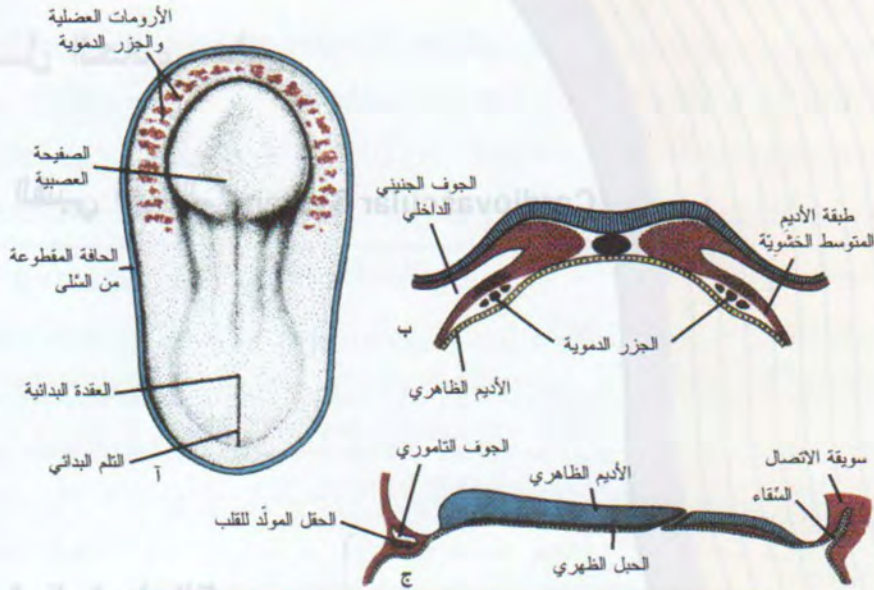
الفصل الحادي عشر

الجهاز القلبي الوعائي Cardiovascular System

توطيد الحقل المولد للقلب

Establishment of the Cardiogenic Field

يظهر الجهاز الوعائي في منتصف الأسبوع الثالث، عندما يكون الجنين غير قادر على تحقيق متطلباته الغذائية بالانتشار فقط. وتقع الخلايا المولدة للقلب في الأرومة الظاهرة في وحشي التلم البدائي تماماً. وتهاجر من هناك عبر التلم وتمتد الخلايا لتشكيل القطع الرأسية للقلب، وجهاز الدوران الخارجي، وهي التي تهاجر أولاً ثم تتبعها الخلايا التي تشكل الأجزاء الأكثر ذنبية وهي البطين الأيمن والبطين الأيسر والجيب الوريدي على التوالي، وتهاجر متتالية على المنوال ذاته. وتتجه الخلايا إلى المنطقة الرأسية ثم توضع نفسها منقارياً باتجاه الغشاء الشدقي البلعومي والثنتين العصبيتين (الشكل 1.11). وهنا تقيم في الطبقة الحشوية من الأديم المتوسط للصفحة الجانبية. وتعرض في هذا الوقت، في أواخر المرحلة قبل الجسدية من التطور بواسطة الأديم الباطن المستبطن للبلعوم لتكوين الأرومات العضلية القلبية. وتظهر الجزر الدموية في هذا الأديم المتوسط أيضاً والتي



الشكل 1.11: آ. منظر ظهري لجنين قبل الجسيدة في مرحلة متأخرة (تقريباً 18 يوماً)، بعد إزالة السلى. وتقيم الأرومات العضلية المستقبلية والأرومات الوعائية في الأديم المتوسط الحشويّ أمام الصفيحة العصبية وفي جانبي الجنين. ب. مقطع مستعرض لجنين في مرحلة مشاهدة لإظهار موضع الجزر الدموية في طبقة الأديم المتوسط الحشويّ، ج. مقطع رأسي ذنبي عبر جنين في مرحلة مشاهدة يظهر موضع الجوف التاموري والحقل المولد للقلب. د. صورة مجهرية إلكترونية تفرسية لجنين فأر يعادل 19 يوماً عند البشر، يظهر التحام الجزر الدموية بالتكوين الوعائي للأنبوب القلبي بما يشبع نعل الفرس (الأسهم) ويتوضع في الجوف التاموري البدائي تحت الشئتين العصبيتين الرأسيّتين (النجمتين).

ستشكل الخلايا الدموية والأوعية بعمليات التكوين الوعائي (انظر الفصل 5، صفحة 111) (الشكل 1.11). وتلتحم مع مرور الزمن الجزيرات وتأخذ شكل نعل الفرس في الأنبوب المبطن بالخلايا البطانية ومحاطة بالأرومات العضلية. وتعرف هذه المنطقة باسم الحقل المولد للقلب. ويتطور الجوف الجنيني الداخلي الذي يغطيه إلى الجوف التاموري (الشكل 1.11د).

تظهر جزر دموية في الجانبين بالإضافة إلى الحقل المولد للقلب توازي الخط المتوسط للغلاف الجنيني وتغلقه. وتشكل هذه الجزر زوجاً من الأوعية الطولانية هما الأهران الظهران.

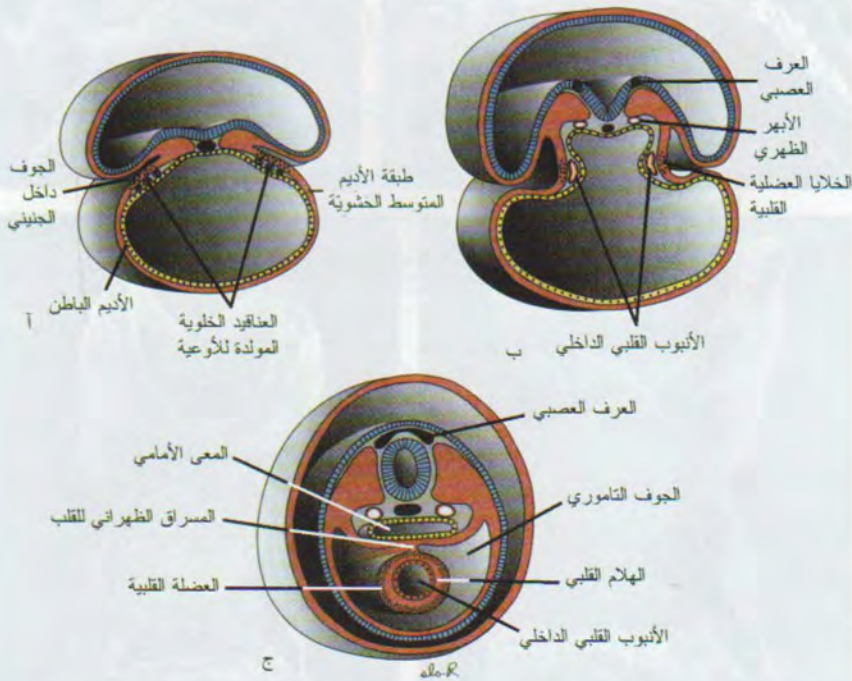
تكوين الأنبوب القلبي وتوضيغه

Formation and Position of the Heart Tube

يكون الجزء المركزي من المنطقة المولدة للقلب في البدء أمام الغشاء الشدقي البلعومي والصفیحة العصبية (الشكل 2.11أ). تنمو الجملة العصبية رأسياً وبسرعة مع انغلاق الأنبوب العصبي وتكوين الحويصلات الدماغية بحيث تمتد فوق المنطقة المركزية المولدة للقلب والجوف التاموري المستقبلي (الشكل 2.11)، ويُجرّ الغشاء الشدقي البلعومي باتجاه الأمام في حين يتحرك القلب والجوف التاموري في البداية إلى المنطقة الرقمية ثم أخيراً إلى الصدر وكنتيحة لنمو الدماغ والاثناء الرأسي للجنين (الشكل 2.11).

وكما ينشئ الجنين رأسياً ذنباً فإنه ينشئ كذلك جانبياً (الشكل 3.11)، وكنتيحة لذلك تندمج المنطقة الذنبية للبداءة القلبية المزدوجة باستثناء أقصى منطقة ذنبية لها. وفي الوقت ذاته فإن القسم الهلالي المتزايد من المنطقة التي تشبه نعل الفرس يتسع ليشكل جهاز الجريان الخارجي المستقبلي والمناطق البطينية، وبذلك يصبح القلب أنبوباً متواصلاً ذا اتساعات ويتألف من غشاء بطاني يستر الطبقة الداخلية وطبقة عضلية قلبية خارجية، ويتلقى منزحاً وريدياً في قطبه الذنبية ويبدأ بضخ الدم خارجاً إلى القوس الأهرية الأولى في الأهر الظهران من قطبه الرأسي (الشكلان 4.11 و 5.11).

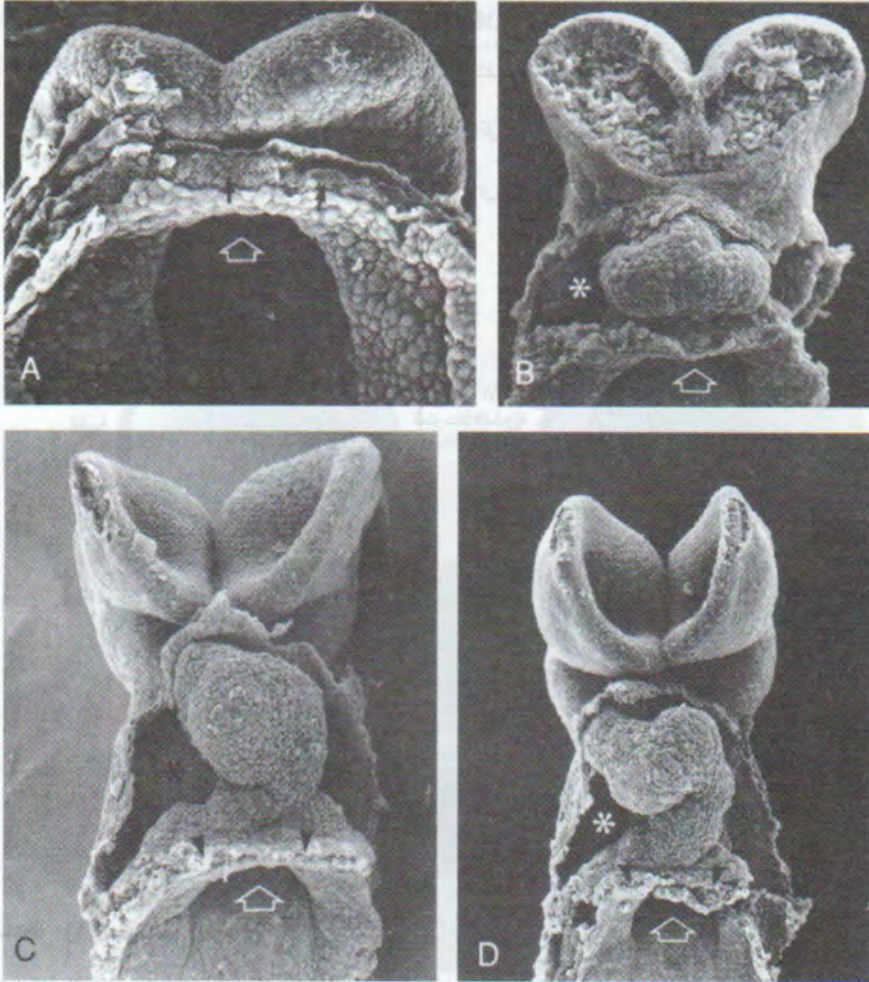
يزداد الأنبوب القلبي انتفاخاً أكثر فأكثر مع المزيد من التطور ضمن الجوف التاموري. ومهما يكن، يبقى الأنبوب متصلاً في البدء بالجانب الظهري من الجوف التاموري بوساطة ثنية من النسيج الأديمي المتوسط هي المسراق الظهراني للقلب (الشكلان 3.11 و 5.11)، ولا يتشكل إطلاقاً مسراق بطناني للقلب. ويختفي المسراق الظهراني للقلب مع المزيد من التطور منشئاً الجيب التاموري المستعرض الذي يصل بين جانبي الجوف التاموري. ويتعلق القلب الآن بوساطة الأوعية من قطبيه الرأسي والذنبسي (الشكل 5.11).



الشكل 3.11: مقاطع مستعرضة عبر أجنة في مراحل مختلفة من التطور تظهر تشكل الأنبوب القلبي المفرد من بدائتين زوجيتين. آ. مرحلة باكراً لجنين قبل الجُسَيْدَات (17 يوماً)، ب. مرحلة متأخرة لجنين قبل الجُسَيْدَات (18 يوماً) ج. مرحلة تشكل 8 جُسَيْدَات (22 يوماً)، ويحدث الالتحام في المنطقة الذنبية من الأنبوب شبيه نعل الفرس (انظر الشكل 4.12). ويتشكل جهاز الدوران الخارجي ومعظم المنطقة البطينية من توسع منطقة التزايد في نعل الفرس ونموها.

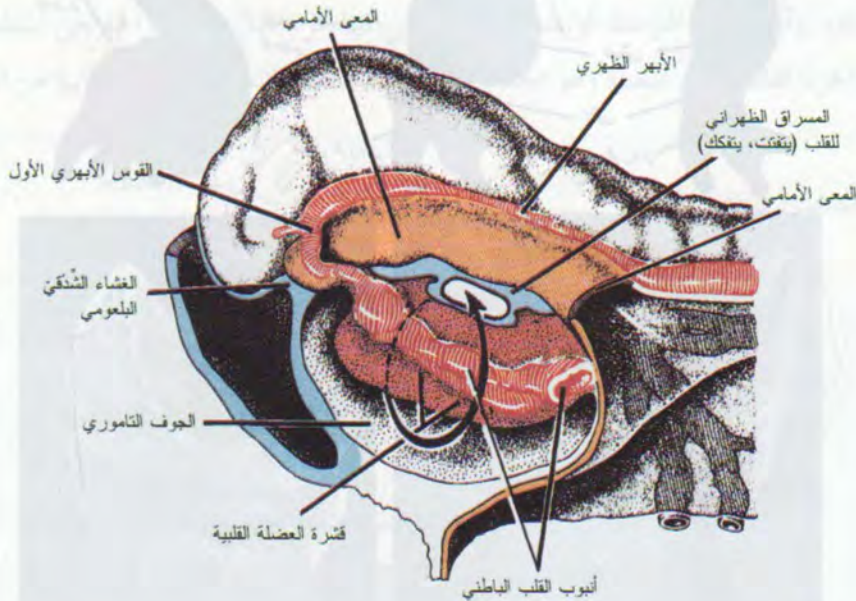
وتتشخن خلال هذه الأحداث العضلة القلبية وتفرز طبقة ثخينة من المطرس matrix خارج الخلوي الغني بحمض الهيالورونيك الذي يعزلها عن البطانة (الشكل 3.11 و 5.11). وكذلك

تهاجر الخلايا المتوسطة من منطقة الجيب الوريدي عبر القلب لتشكل التامور. وبذلك يتألف الأنبوب القلبي من ثلاث طبقات: (أ) الشغاف، ويشكل الطبقة البطانة للقلب (ب)



الشكل 4.11: تكوين الأنبوب القلبي في الأيام 19, 20, 21, 22 حسب المجهر الإلكتروني التفرسي لجنين الفأر بمراحل تعادل التطور البشري. **A.** الأنبوب القلبي (السهمان) يأخذ شكل نعل الفرس في الجوف التاموري تحت الثنيتين العصبيتين (النجمتان)، **B.** يتوسع الجزء الهلالي من شكل نعل الفرس ليشكل المنطقة البطنية ومنطقة جهاز الجريان الخارجي. بينما يقرب الانثناء الجانبي منطقة القطبين الذنبيين (الوريدية) من شكل نعل الفرس إلى بعضهما. (انظر الشكل 3.12). **C.** تبدأ المنطقتان الذنبتان بالالتحام. **D.** التحام المناطق الذنبية تام تاركاً الأقطاب الذنبية منطمة في الحاجز المستعرض (رأس السهم) ويبدأ تشكل العروة القلبية. وتدل النجمتان على الجوف التاموري، ويدل السهم الكبير على البوابة المعوية الأمامية.

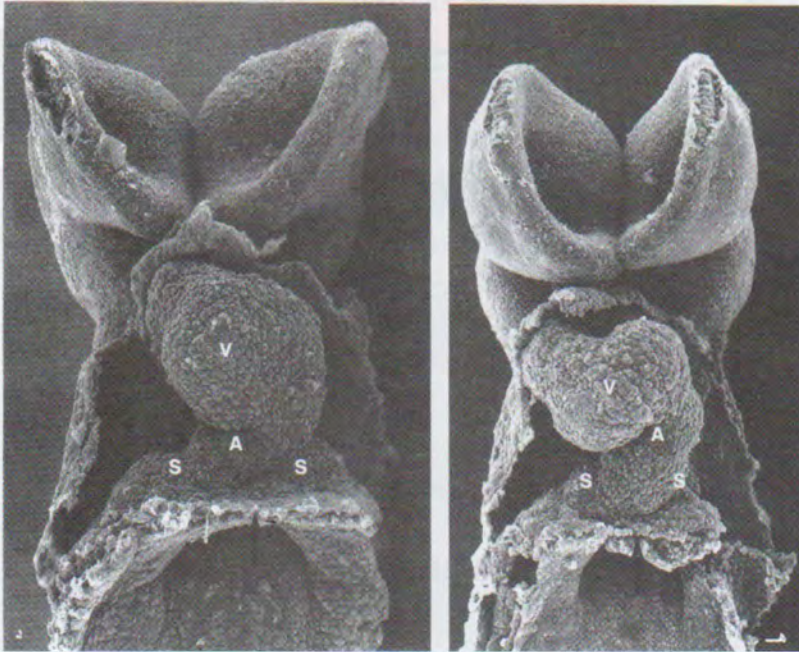
العضلة القلبية وتشكل الجدار العضلي، و(ج) التامور أو التامور الحشويّ ويغطي السطح الخارجي للأنبوب. وإنّ هذه الطبقة الخارجية هي المسؤولة عن تشكيل الأوعية التاجية بما في ذلك طبقتها البطانية وعضلاتها الملس.



الشكل 5.11: النهاية الرأسية لجنين جسيدي باكر، تطور باطن الأنبوب القلبي وتبارز الطبقة الكاسية (الغلافية) في الجوف التاموري. وتفتت طبقة المسراق الظهري للقلب.

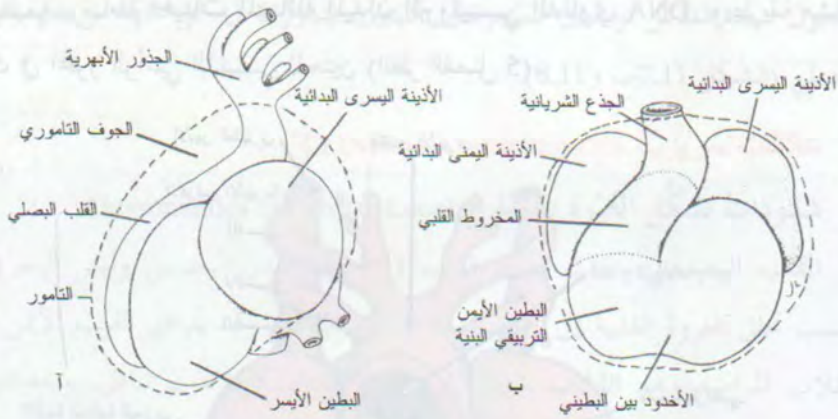
تكوين العروة القلبية Formation of the Cardiac Loop

يستمر الأنبوب القلبي بالتطاول والانشاء في اليوم 23، وينحني القسم الرأسي من الأنبوب بطنياً وذنبياً ثم لليمين (الشكل 6.11 ب وج) ثم يتحول الجزء الأذيني (الذنبى) ظهرياً ورأسياً ثم إلى اليسار (الشكل 6.11 و 7.11). وقد يكون هذا الانحناء نتيجة تبدلات في شكل الخلايا بحيث تنشأ العروة القلبية ثم تنتهي في اليوم 28. عندما تتشكل العروة القلبية تصبح التوسعات الموضعية مرئية من خلال طول الأنبوب. ويكون الجزء الأذيني في البدء على شكل تركيب مزدوج خارج الجوف التاموري، مكوناً أذينة مشتركة (عامة) ثم تندمج في الجوف التاموري (الشكل 7.11). ويبقى الموصل



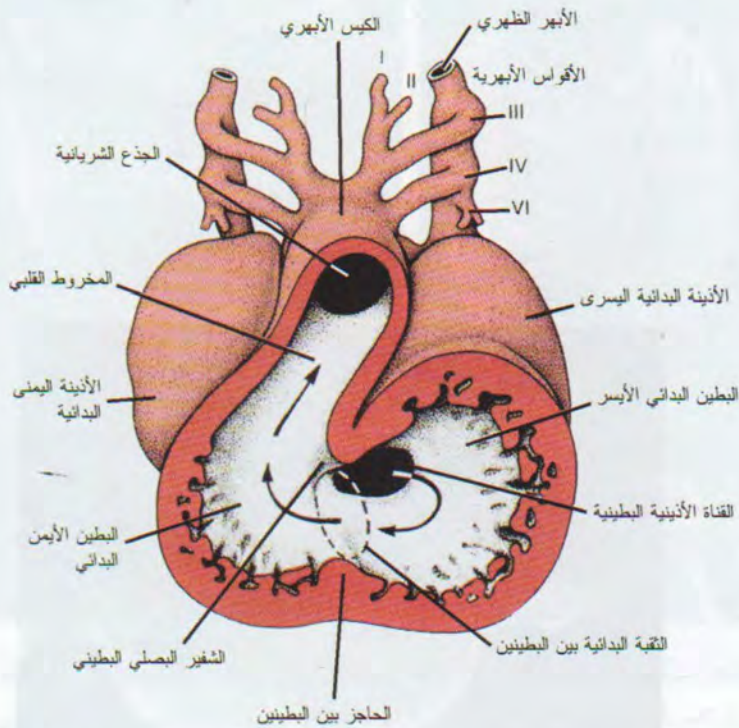
الشكل 6.11: تشكل العروة القلبية آ. 22 يوماً، ب. 23 يوماً، ج. 24 يوماً. الخط المتقطع هو التامور. د. وهـ. صورة مجهرية إلكترونية تفرسية لأجنة الفئران بمنظرين جبهيين (أماميين) للعمليات التي ظهرت في الأشكال الترسيمية. يكون الأنبوب القلبي في البدء قصيراً ومستقيماً نسبياً (د) لكنه يزداد انحناء مع ازدياده طولاً (يميل للدوران والانحناء) حالها المنطقة الأذينية باتجاه الرأس والظهر نسبة للمنطقة البطنية (هـ)، يتعضى الأنبوب وينتظم وفق قطع رسمت بألوان مختلفة انطلاقاً من منطقة خروج الجريان إلى البطن الأيمن إلى البطن الأيسر فالمنطقة الأذينية. وتمثل هذه القطع المحور الرأسي الذبسي الذي يبدو بأنه يُنظَّم بواسطة تعبير الجين المتماثل الميدان البروتيني الدناوي DNA. A = الأذينة البدائية، السهم = الحاجز المستعرض، S = الجيب الوريدي V = البطن.

الأذيني البطيني ضيقاً ويشكل القناة الأذينية البطينية والتي تربط الأذينة العامة بالبطين الجنيني الباكر (الشكل 8.11)، ويكون القلب البصلي ضيقاً باستثناء الثلث الداني منه، وسيشكل هذا الجزء القسم السويقي من البطين الأيمن (الشكل 7.11 ب و 8.11). وأما القسم المتوسط أو المخروط القلبي فيشكل جهاز الجريان الخارجي للبطينين. وأما الجزء القاصي من البصلة وهو الجذع الشريانية فيشكل الجذور والأجزاء الدانية من الأجر



الشكل 7.11: قلب جنين بعمر 28 يوماً و 5 مم طولاً. آ. المنظر من الجهة اليسرى ب. منظر جبهى (أمامي). ينقسم القلب البصلي إلى الجذع الشريانية والمخروط القلبي والجزء التريبيقي البنية من البطين الأيمن. الخط المقطع هو التامور ج. صورة مجهر إلكتروني تفريسي للقلب لدى جنين فأري. بمرحلة مشاهدة لمنظر الرسم B.

والشريان الرئوي (الشكل 8.11). ويشار إلى الموصل بين البطين والقلب البصلي خارجياً بالتلم أو الأخدود البصلي البطيني (الشكل 6.11 ج) ويبقى ضيقاً، ويدعى الثقب الأول بين البطينية (الشكل 8.11). وهكذا يتعضى الأنبوب القلبي بمناطق على طول محوره الرأسي الذنبى انطلاقاً من الجذع المخروطي إلى البطين الأيمن فالبطين الأيسر إلى المنطقة الأذينية على التوالي (الشكل 6.11 من آ إلى ج). وتشير الدلائل إلى أن تعضي هذه القطع يجري تنظيمه بواسطة الجينات المتماثلة الميدان البروتيني الدناوي DNA. وبطريقة مشابهة لما يحدث في المحور الرأسي الذنبى للجنين (انظر الفصل 5).



الشكل 8.11: مقطع جبهي عبر القلب لجنين بعمر 30 يوماً يظهر الثقة البدائية بين البطينين ومدخل الأذينة إلى البطين الأيسر البدائي. لاحظ الشفعر البصلي البطيني.

يبدأ أنبوب القلب الرقيق الجدار في نهاية تشكل العروة في تشكيل الترابيق البدائية في منطقتين واضحتين محددتين تماماً في المنطقة الدانية والقاصية من الثقبه بين البطينين البدائية

(الشكل 8.11). وتبقى البصلة الناعمة الجدار مؤقتاً ويدعى البطن البدائي الذي أصبح تربيتي البنية **بالبطين الأيسر البدائي**. وعلى نحوٍ مشابه فإنَّ الثلث الدانسي من البصلة التريبقية البنية يدعى **بالبطين الأيمن البدائي** (الشكل 8.11).

يبدأ الجزء المخروطي الجذعي من الأنبوب القلبي الذي كان في البدء في الجهة اليمنى من الجوف التاموري بالتحول تدريجياً إلى أخذ الوضع الأكثر اتجاهًا نحو الإنسي. ويحدث هذا التحول نتيجة تشكل توسعين مستعرضين أذنيين، يتبارزان في كل جهة من جهتي القلب البصلي (الشكل 7.11 ب و 8.11).

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

شذوذات تشكُّل العُرْوَةِ القَلْبِيَّة Abnormalities of Cardiac Looping

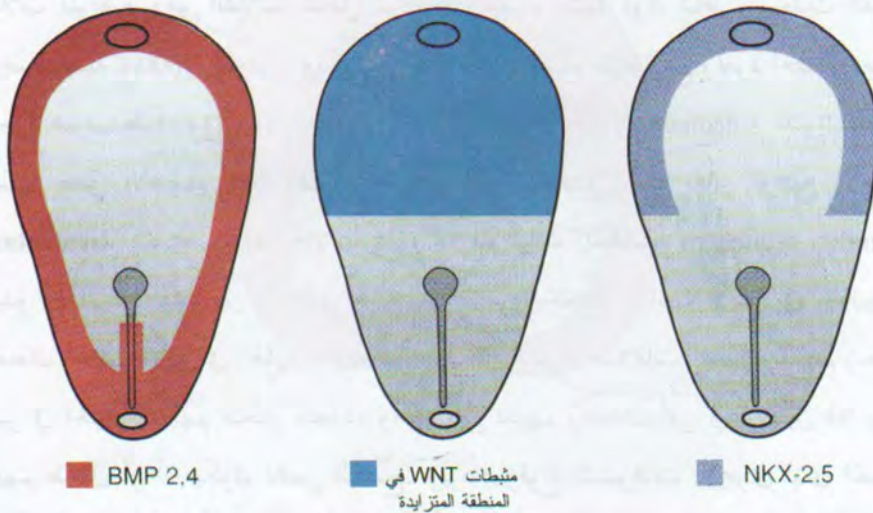
القلب اليميني، حيث يكون القلب في جهة الصدر اليمنى وليس اليسرى وذلك بسبب تحلُّق العروة القلبية إلى جهة اليسار وليس اليمين. وقد يترافق القلب الأيمن مع حالة انقلاب المواضع وهو انقلاب شامل لمواضع الأعضاء كلها دون تناظر. ويحدث انقلاب المواضع بنسبة 7000/1 شخص، وتكون فيزيولوجياً الأعضاء طبيعية مع وجود اختطار خفيف لوجود عيوب قلبية. وفي حالات أخرى يكون الانقلاب الجهوي sidedness عشوائياً، بحيث تنقلب بعض الأعضاء دون أعضاء أخرى، وتسمى هذه الحالة **تغاير توضع الأعضاء heterotaxy**. وتصنف هذه الحالات على أنها **متواليات التجانب laterality sequences**. ويبدو أنَّ المرضى المصابين في هذه الحالة يعانون من رجحان الجانب الأيسر في الجانبين أو رجحان الجانب الأيمن في الجانبين. ويعكس الطحال هذه الاختلافات: فالذين لديهم رجحان أيسر في الجهتين لديهم طحال متعدد، وأما الذين لديهم رجحان أيمن في الجهتين فلا يوجد لديهم طحال أو أنه يكون ناقص التنسج. ويزداد وقوع التشوهات الأخرى لدى المصابين بمتواليات التجانب ولا سيما العيوب القلبية. وإنَّ الجينات التي تنظم وضع الجانبين يتم التعبير عنها أثناء مرحلة المعَيَّة (انظر الفصل 4).

التنظيمُ الجزيئيُّ للتطورِ القلبي

Molecular Regulation of Cardiac Development

تخضّ الإشارات من الأديم الباطن الأمامي (الرأسي) منطقة تشكيل القلب من الأديم المتوسط الحشويّ الغطائي بتحويل عامل الانتساخ *NKX 2.5*. وتتطلب الإشارات إفراز البروتينات المورفولوجية العظمية BMPs 2 و 4 ومثبطات الجينات WNT في الأديم الباطن والأديم المتوسط من الصفيحة الجانبية (الشكل 9.11)، إنَّ هذا التشارك مسؤول عن تحريض تعبير *NKX 2.5* الذي يخصص الحقل المولد للقلب ثم يقوم بعد ذلك بدورٍ في التحوجز وتطور الجملة الناقلة.

يحتوي *NKX 2.5* ميداناً متماثلاً homeodomain وهو مجانس (نديد) لجين تمان tinman، الذي ينظم تطور القلب في ذبابة الفاكهة. وأما *TBX 5* فهو عامل انتساخ آخر يحتوي على مجال أساسي رابط للدنا يعرف باسم المجال T الذي يظهر تعبيره بعد *NKX 2.5* ويقوم بدورٍ في التحوجز.

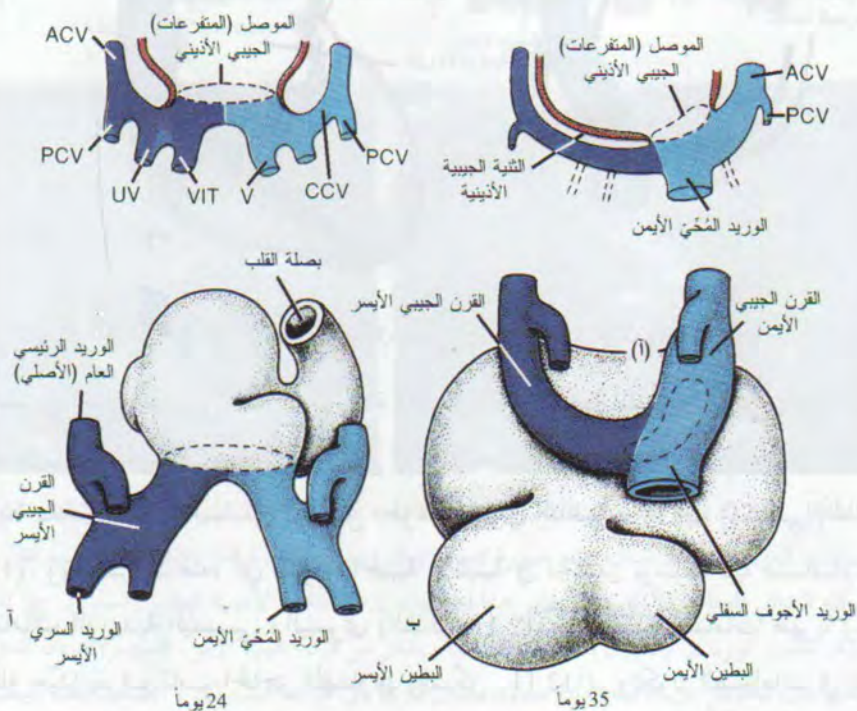


الشكل 9.11: التحريض القلبي، يفرز BMPs في الجزء الخلفي من التلم البدائي ومحيط الجنين.

وبالمشاركة مع تثبيط تعبير WNT نتيجة التزايد في النصف الأمامي من الجنين وهو ما يخرض على تعبير *NKX 2.5* في منطقة تشكيل القلب من الأديم المتوسط للصفيحة الجانبية (الطبقة الحشويّة)، وعندئذ يكون *NKX 2.5* مسؤولاً عن تحريض القلب أو استجابته.

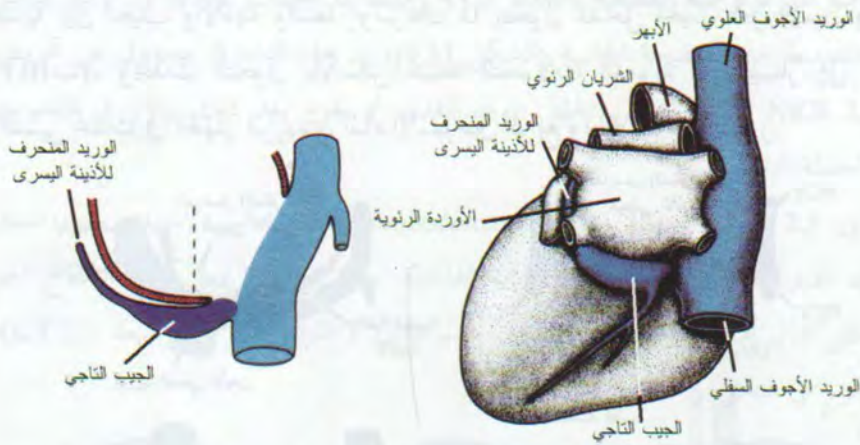
تَطَوُّرُ الْجَيْبِ الْوَرِيدِيِّ Development of the Sinus Venosus

يتلقى الجيب الوريدي الدم من القرنين الجبيين الأيمن والأيسر في منتصف الأسبوع الرابع (الشكل 10.11 أ). ويتلقى كل قرن الدم من ثلاثة أوردة مهمة: (آ) الوريد المُحَيَّ أو المساريقي السري. (ب) الوريد السري. (ج) الوريد الرئيسي العام. ويكون الاتصال في البداية بين الجيب والأذينة واسعاً. وسرعان ما يتحول مدخل الجيب نحو اليمين (الشكل 10.11 ب). ويحدث التحول بالأساس نتيجة التحولات الدموية من اليسار إلى اليمين، والتي تحدث في الجهاز الوريدي أثناء الأسبوعين الرابع والخامس من التطور.



الشكل 10.11: منظر ظهري لمرحلتين من تطور الجيب الوريدي في حوالي اليوم 24 آ. وفي حوالي اليوم 35 ب. ويمثل الخط المقطع مدخل الجيب الوريدي إلى الجوف الأذيني. ويرافق كل رسم مرتسم لكي يظهر في المقطع المستعرض الأوردة الكبيرة وعلاقتها بالجوف الأذيني. ACV = الوريد الرئيسي الأمامي. PCV = الوريد الرئيسي الخلفي، UV = الوريد السري، VIT V = الوريد المُحَيَّ. CCV = الوريد الرئيس العام (الأصلي)، (انظر أيضاً الشكل 41.11).

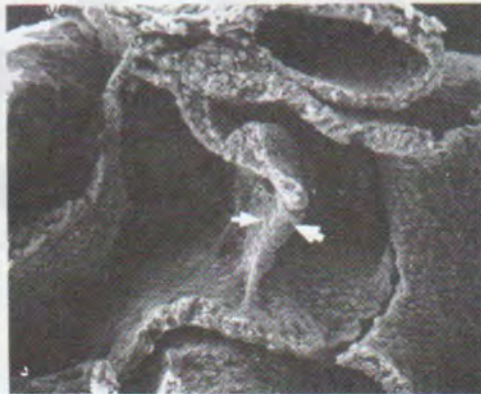
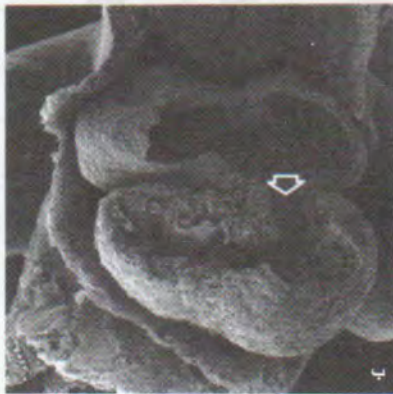
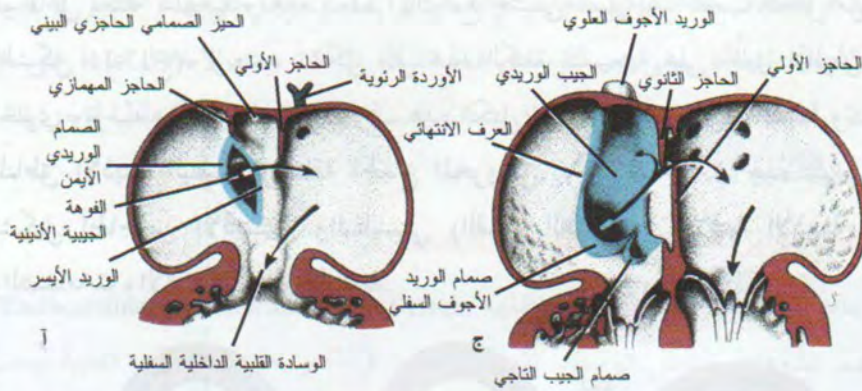
يفقد القرن الجيبي الأيسر أهميته بسرعة مع انسداد الوريد السري الأيمن والوريد المحيّي الأيسر خلال الأسبوع الخامس، (الشكل 10.11 ب). وعندما ينسد الوريد الرئيسي العام الأيسر في الأسبوع العاشر فإن جميع ما يتبقى من القرن الجيبي الأيسر هو الوريد المنحرف (المائل) للأذينة اليسرى والجيب التاجي (الشكل 11.11).



الشكل 11.11: المرحلة النهائية في تطور الجيب الوريدي والأوردة الكبيرة.

يتضخم القرن الجيبي الأيمن والأوردة الجيبية كثيراً كنتيجة للتحويل الدموي من اليسار إلى اليمين. وإن القرن الأيمن والذي يشكل الآن الاتصال الوحيد بين الجيب الوريدي الأصلي والأذينة يندمج بالأذينة اليمنى لتشكيل الجزء الجداري الناعم من الأذينة اليمنى (الشكل 12.11). وينحصر مدخله، أي الفوهة الجيبية الأذينية في الجانبين بواسطة ثنية صمامية، هي الصمامات الوريدية اليمنى واليسرى (الشكل 12.11 أ) وتلتحم الصمامات ظهرياً رأسياً مشكلة حيداً يعرف باسم الحاجز المهادي (الشكل 12.11 ب). وتكون الصمامات في البدء ضخمة ولكن عندما يندمج القرن الجيبي الأيمن ضمن جدار الأذينة فإن الصمام الوريدي الأيسر والحاجز المهادي يلتحمان مع الحاجز الأذيني المتطور (الشكل 12.11 ج). يختفي الجزء العلوي من الصمام الوريدي الأيمن كاملاً، وأما القسم السفلي فيتطور إلى جزئين هما: (أ) صمام الوريد الأجوف السفلي. (ب) صمام الجيب التاجي (الشكل 12.11 ج). ويشكل العرف الانتهائي خط التقسيم بين الجزء الأصلي التريبيقي البنية من الأذينة اليمنى

والجزء الناعم الجدار (الجيب الوريدي) الذي ينشأ من قرن الجيب الأيمن (الشكل 12.11 ج).

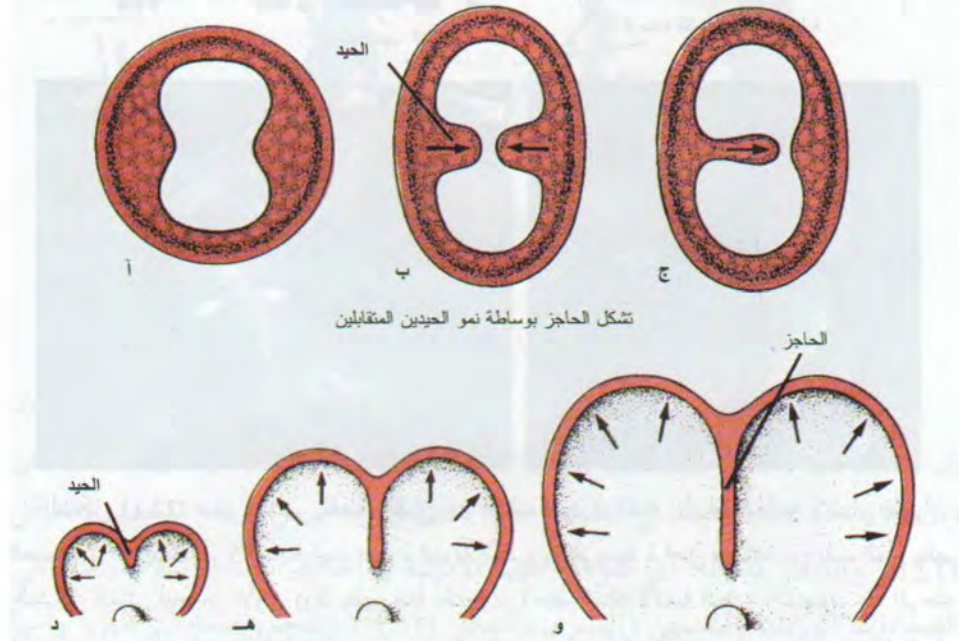


الشكل 12.11: منظر بطني لمقطع إكليلي عبر القلب بمستوى القناة الأذينية البطينية لإظهار تطور الصمامات الوريدية. أ. 5 أسابيع ب. صورة مجهرية إلكترونية تفريسية لمراحل متشابهة من قلب الفأر يظهر التشكل البدائي للحاجز الأولي (ولا يظهر هذا الحاجز)، لاحظ القناة الأذينية البطينية (السهم). ج. المرحلة الجنينية، الجيب الوريدي (الأزرق) ذو جدار ناعم. ويشترك من قرن الجيب الأيمن. السهم (جريان الدم). د. تكبير عالٍ للحاجز بين الأذنتين (السهم)، لجنين فأري وفي مرحلة تشبه C: لا تشاهد الثقبة البيضضية.

تكوين الحواجز القلبية Formation of the Cardiac Septa

تشكل الحواجز الرئيسية للقلب بين اليوم 27 واليوم 37 من التطور، عندما ينمو الجنين بطوله من 5 مم إلى 16-17 مم تقريباً. وإن إحدى الطرق التي يمكن أن ينمو بها الحاجز تشمل نمواً فعالاً لكتلتين نسيجيتين تقترب إحداها من الأخرى حتى تلتحمان، بحيث

تقسم اللمعة إلى قناتين مستقلتين (الشكل 13.11 آ وب). وقد يتشكل مثل هذا الحاجز نتيجة نمو فاعل لكتلة نسيجية واحدة تستمر بالتوسع حتى تصل إلى الجانب المقابل من اللمعة (الشكل 13.11 ج)، ويعتمد تشكل مثل هذه الكتلة النسيجية على تخليق المطرس خارج الخلوي وترسبه وتكاثر الخلايا. وتعرف هذه الكتل باسم الوسائد القلبية وتتطور في المناطق الأذينية البطينية ومنطقة الجذع المخروطي. وهي تساعد في هذه المواضع على تشكيل الحاجزين الأذيني والبطيني (القسم الغشائي)، والأقنية الأذينية البطينية والصمامات والأقنية الأهرية والرئوية.



الشكل 13.11: آ وب: تشكل الحاجز بنمو فاعل لحيدتين يقترب كل منهما نحو الآخر حتى يلتحمان. ج: يتشكل الحاجز بنمو كتلة نسيجية خلوية وحيدة فاعلة. د وهـ و: تشكل الحاجز بوساطة اندماج جزئين يتوسعان باستمرار من جدار القلب، ولا يمكن لمثل هذا الحاجز عزل الجوفين تماماً.

وأما الطريقة الأخرى في تشكيل الحاجز فلا تشمل الوسائد القلبية الداخلية. فمثلاً إذا كان شريط ضيق من النسيج في جدار أذيني أو بطني قد فشل في النمو في حين تتوسع المنطقة على جانبيه بسرعة (الشكل 13.11 د وهـ) فإنه يتشكل حيد ضيق بين المنطقتين

المتوسعتين. وعندما يستمر نمو الأجزاء المتوسعة على كلا الطرفين فإن جداريهما يقتربان من بعضهما ثم يندجان معاً لتشكيل الحاجز (الشكل 13.11 و). وإن مثل هذا الحاجز لا يقسم اللمعة الأصلية تماماً بل يبقى بين التوسعين قناة اتصال ضيقة ، ويتم الانغلاق عادة على نحو ثانوي بوساطة نسيج يساهم في الانغلاق بتكاثر النسيج المجاورة. وإن مثل هذا الحاجز يقسم الأذنتين والبطينين بشكل جزئي.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

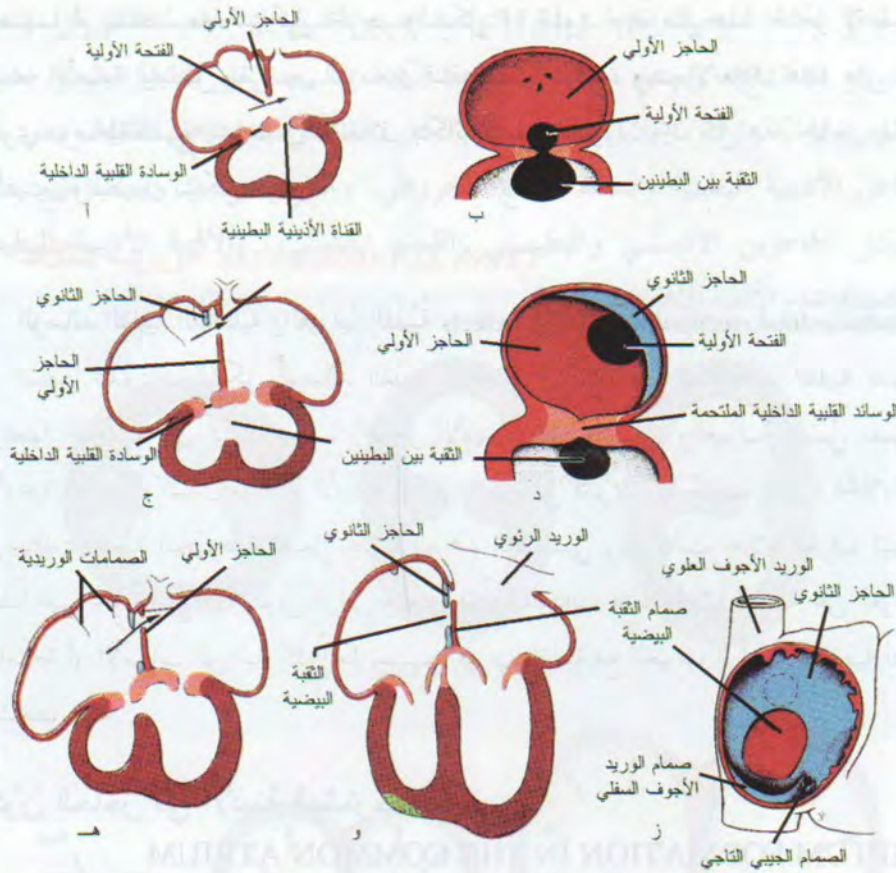
Endocardial cushions and Heart Defects الوسائد القلبية الداخلية والعيوب القلبية تسهم شذوذات تشكل الوسائد القلبية الداخلية في كثير من التشوهات القلبية بسبب موقعها الهام. بما في ذلك عيوب الحاجز الأذيني والبطيني والعيوب التي تصيب الأوعية الكبيرة (كتبدل مواضع الأوعية الكبيرة، ورباعي فالو). ولما كانت جمهرة الخلايا في الوسائد الجذعية المخروطية تشمل خلايا العرف العصبي ولما كانت خلايا العرف تسهم أيضاً على نحو واسع في تكوين الرأس والعنق فإن شذوذات هذه الخلايا الناجمة عن العوامل الماسخة أو الأسباب الوراثية كثيراً ما تسبب العيوب القلبية مع العيوب الرأسية الوجهية لدى الشخص ذاته.

تكوّن الحاجز في الأذينة المشتركة

SEPTUM FORMATION IN THE COMMON ATRIUM

ينمو في نهاية الأسبوع الرابع عرف يشبه المنجل من سقف الأذينة باتجاه اللمعة. وهذا العرف هو أول جزء من الحاجز الأولي (الأشكال 12.11 و 14.11 آ و ب) ويمتد طرفاً هذا الحاجز نحو الوسائد داخل القلب في القناة الأذنية البطينية. وإن الفتحة الموجودة بين الحافة السفلية للحاجز الأولي والوسائد القلبية الداخلية هي الفتحة الأولية (الشكل 14.11 آ و ب). وتتوسع مع التطور التالي المتزايد الوسادتان القليبتان الداخليتان العلوية والسفلية وتنمو على طول حافة الحاجز الأولي مغلقة الفتحة الأولية (الشكل 14.11 ج و د). ومهما يكن يسبب موت الخلايا قبل حدوث الانغلاق الكامل حدوث انتقابات في الجزء العلوي من الحاجز الأولي. ويشكل تجمع هذه الانتقابات الفتحة الثانوية التي تسبب جريان الدم من الجهة

اليمنى إلى اليسرى في الأذينية الأولية (الشكل 14.11 ب ود).



الشكل 14.11: حاجز أذيني في مراحل مختلفة من التطور. آ. 30 يوماً (6 مم) ب. المرحلة ذاتها في (آ) شاهد من اليمين، ج. 33 يوماً (9 مم). د. المرحلة ذاتها في (ج) تشاهد من اليمين. هـ. 37 يوماً (14 مم). و. الوليد. ز. الحاجز الأذيني من اليمين المرحلة ذاتها كما في F.

تظهر ثنية جديدة بشكل هلالى متزايد عندما تتوسع لمعة الأذينة اليمنى نتيجة اندماج القرن الجيبى. وهذا الانثناء الجديد هو الحاجز الثانوي. (الشكل 14.11 ج ود) وربما يشكل قطعاً كاملاً في الجوف الأذيني (الشكل 14.11 ز). وتمتد ذراعه الأمامية للأسفل إلى الحاجز في القناة الأذينية البطنية. وعندما يلتحم الصمام الوريدي الأيسر والحاجز

المهمازي مع الجانب الأيمن من الحاجز الثانوي تبدأ الحافة المقعرة الحرة من الحاجز الثانوي بالتراكب مع الفتحة الثانوية. (الشكل 12.11 آ وب). وتدعى الفتحة التي يتركها الحاجز الثانوي بالثقب البيضية. وعندما يختفي القسم العلوي من الحاجز الأولي تدريجياً يصبح الجزء الباقي صمام الفتحة البيضية. ويتألف الممر بين الجوفين الأذنيين من فَلَجٍ متطاوِلٍ مائل (الشكل 14.11 هـ - حتى ز) ومن خلاله يمر الدم من الأذينة اليمنى إلى اليسرى (الأسهم في الأشكال 12.11 ب و 14.11 هـ).

وبعد الولادة، وعندما يبدأ الدوران الرئوي ويزداد الضغط داخل الأذينة اليسرى ينضغط صمام الثقب البيضية باتجاه الحاجز الثانوي مغلقاً الفتحة البيضية وعازلاً الأذينة اليمنى عن اليسرى. ويكون انغلاق الحاجز الأولي والحاجز الثانوي غير كامل في 20% من الحالات ويبقى شق مائل ضيق بين الأذنتين موجوداً وتدعى هذه الحالة نفوذية المسبار في الثقب البيضية. وهي لا تسمح بتحويل مجرى الدم داخل القلب.

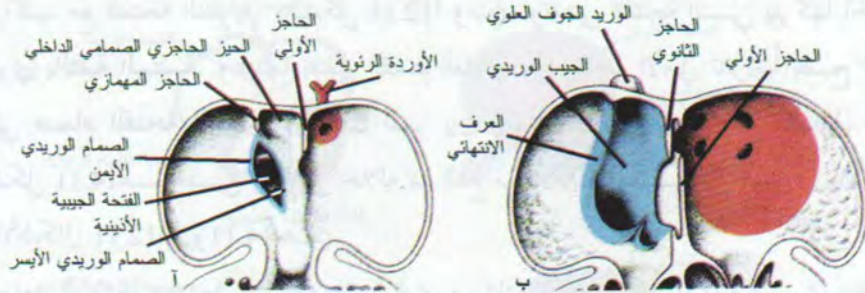
تَمَازُيْزٌ إضافي في الأذينة Further Differentiation of the Atria

عندما تتضخم الأذينة اليمنى الابتدائية باندماج قرن الجيب الأيمن تتوسع أيضاً الأذينة اليسرى الابتدائية. ويوجد في البدء وريد رئوي جنيني وحيد يتطور كنمو خارجي لجدار الأذينة اليسرى الخلفي تماماً إلى يسار الحاجز الأولي (الشكل 15.11 آ)، ويكسب هذا الوريد اتصالاً مع أوردة البراعن الرئوية المتطورة.

يندمج الوريد الرئوي وفروعه في الأذينة اليسرى ومع تقدم التطور. مكوناً الجزء الجداري الناعم الكبير من أذينة البالغ. ومع أنه يدخل وريد واحد في البداية إلى الأذينة اليسرى إلا أنه يدخل فيما بعد أربعة أوردة إليها (الشكل 15.11 ب) حيث تندمج الفروع في الجدار الأذيني المتوسع.

تمثل الأذينة الجنينية اليسرى الأصلية في القلب الكامل التطور بشيء أكثر قليلاً من الزائدة الترييقية الأذينية في حين ينشأ الجزء الناعم الجدار من الأوردة الرئوية (الشكل 15.11). وتصبح الأذينة اليمنى الجنينية الأصلية في الجانب الأيمن هي الزائدة الأذينية اليمنى الترييقية وتحتوي العضلات المشطية، والجيب الوريدي الأملس الجدار الذي ينشأ

من القرن الأيمن للجيب الوريدي.



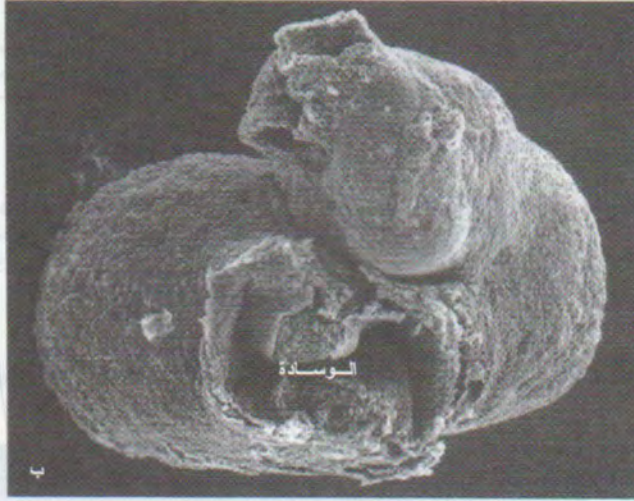
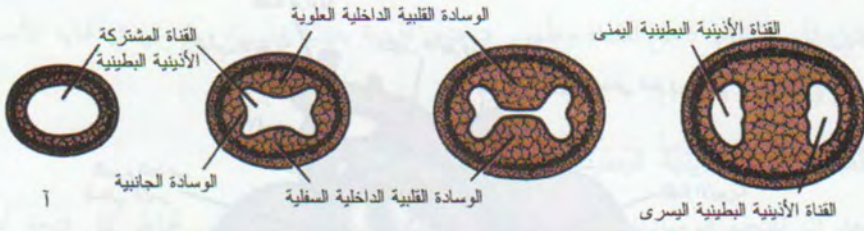
الشكل 15.11: مقاطع إكليلية عبر القلب لإظهار تطور المواضع العضلية الناعمة في الأذنتين اليمنى واليسرى، حيث يندمج جدار القرن الجبسي الأيمن (الأزرق) مع الأوردة الرئوية (الأحمر) في القلب لتشكيل الأجزاء الجدارية الناعمة من الأذينة.

التكوين الحاجزي في القناة الأذينية البطينية

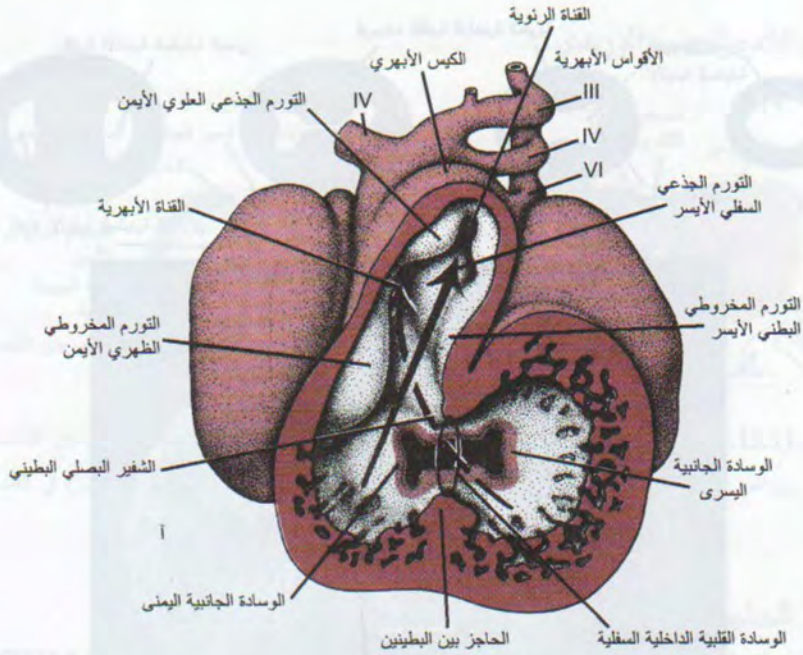
SEPTUM FORMATION IN THE ATRIOVENTRICULAR CANAL

تظهر في نهاية الأسبوع الرابع وسادتان لحميتان متوسطيتان، تدعى كل منهما الوسادة القلبية الداخلية الأذينية البطينية، تظهران في الحافة العلوية والسفلية من القناة الأذينية البطينية (الشكل 16.11 و 17.11). تعطي القناة الأذينية البطينية في البداية مدخلاً إلى البطين الأيسر البدائي فقط، وهي تنفصل عن القلب البصلي بواسطة الشفير البصلي (المخروطي) البطيني (الشكل 8.11). ومهما يكن وقريباً من نهاية الأسبوع الخامس فإن الطرف الخلفي من الشفير ينتهي تقريباً في منتصف الطريق على طول قاعدة الوسادة القلبية الداخلية العلوية، وتكون أقل بروزاً من ذي قبل (الشكل 17.11)، ولما كانت القناة الأذينية البطينية تتضخم إلى اليمين فإن الدم الذي يضغط باتجاه الفتحة الأذينية البطينية الآن له وصول مباشر نحو البطين الأيسر البدائي وكذلك نحو البطين الأيمن البدائي.

تظهر الوسادتان الجانبيتان الأذينية البطينية على الحافتين اليمنى واليسرى من القناة بالإضافة إلى الوسادتين القلبيتين الداخليتين العليا والسفلى (الشكلان 16.11 و 17.11)، وتندفع الوسادتان العلوية والسفلية في الوقت نفسه نحو اللمعة على نحو أكبر حتى تلتحمان



الشكل 16.11: تكوين الحاجز في القناة الأذينية البطينية. آ. من اليمين ليسار العمر بالأيام 35, 31, 26, 23. وتتوسع الفتحة الدائرية في البداية عرضانياً. ب وج. صور مجهرية إلكترونية تفريسية للقلب من أجنة فأرية تظهر نمو التحام الوسادتين القلبيتين الداخليتين العلوية والسفلية في القناة الأذينية البطينية. وفي ج. تلتحم أيضاً وسادتا جهاز دوران الدم (السهم).

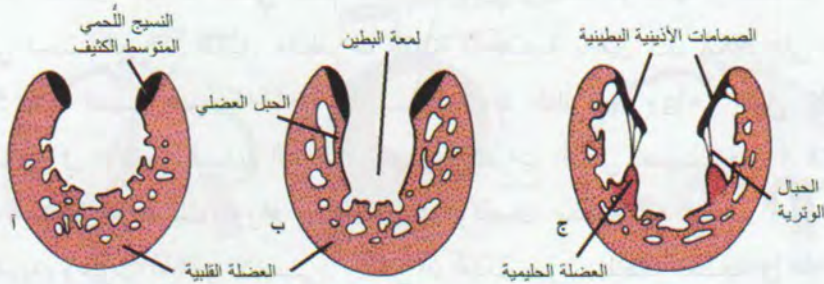


الشكل 17.11: مقطع جبهي لجنين بعمر 35 يوماً يمر عبر القلب. يمر الدم في هذه المرحلة من التطور من الجوف الأذيني إلى البطين الأيسر البدائي وكذلك إلى البطين الأيمن البدائي. لاحظ تطور الوسائد في القناة الأذينية البطينية، وتشاهد أيضاً الوسائد في الجذع والمخروط. وتدل الحلقة على الثقب الأولى بين البطينين، وتشير الأسهم إلى جريان الدم. B: صورة مجهرية إلكترونية تفريسية لجنين فأري وفي مرحلة متأخرة قليلاً مظهراً التحام الوسائد الأذينية البطينية والاتصال الموجود بينها في الجهاز الجرياني للخارج.

مؤديتين إلى انقسام كامل للقناة وظهور فتحتين أذينية بطنية يمنى ويسرى في نهاية الأسبوع الخامس (الشكل 16.11).

الصمامات الأذينية البطينية Atrioventricular Valves

بعد أن تلتحم الوسادتان القلبيتان الداخليتان الأذيتان البطينيتان، تحاط كل فتحة أذينية بطنية بنسيج لحمي متوسط يتكاثر موضعياً (الشكل 18.11 أ). وعندما يقوم الجريان الدموي بتفريغ النسيج الموجودة على السطح البطني لهذه التكاثرات وترقيقها تتشكل الصمامات وتبقى ملتصقة بالسطح البطني بحبال عضلية (الشكل 18.11 ب)، وأخيراً يتنكس النسيج العضلي في الحبال ويحل محله نسيج ضام كثيف، وعندئذ تتألف الصمامات من نسيج ضام مغطى بالبطانة القلبية، وترتبط بترايبق ثخينة بجدار البطينات، هي العضلات الحليمية، بوساطة الحبال الوترية (الشكل 18.11 ج). وتشكل وريقتان صماميتان بهذا الأسلوب تولفان الصمام الشائى الوريقة أو الصمام المترالي في القناة الأذينية البطنية اليسرى، بينما تتشكل ثلاث وريقات للصمام الثلاثي الوريقات في الجهة اليمنى.



الشكل 18.11: تكوين الصمامات الأذينية البطينية والحبال الوترية. وتفرغ الصمامات من الجانب البطني لكنها تبقى مرتبطة بالبطينات بوساطة الحبال الوترية.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

العيوب القلبية Heart defects

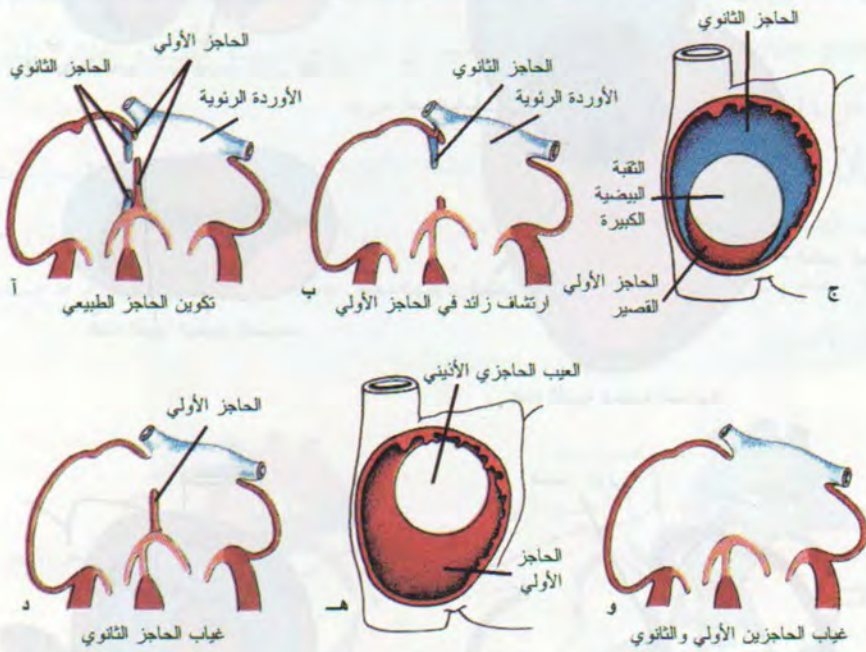
تؤلف العيوب القلبية والوعائية أكبر صنف من العيوب الولادية عند البشر، بحدود 1% من التشوهات لدى الولدان الأحياء. ويزداد وقوعها عشرة أمثال ذلك في حالات الإملاص.

ويقدر بأن 8% من التشوهات القلبية ترجع إلى عوامل وراثية، وتعزى 2% إلى عوامل بيئية، ويرجع معظم التشوهات القلبية إلى تداخلات معقدة بين التأثيرات الوراثية والبيئية (الأسباب المتعددة العوامل). وتمثل الأمثلة المدرسية للماسخات القلبية الوعائية بفيروس الحصبة الألمانية والتاليدوميدي، وتشمل العوامل الأخرى الإيزوتريتينوين (الفيتامين A) والكحول وكثير من المركبات الأخرى. أما الأمراض الوالدية كالداء السكري المعتمد على الإنسولين وفرط الضغط الشرياني فلها علاقة أيضاً بالعيوب القلبية. وتتصاحب الشذوذات الصغية بالتشوهات القلبية، ففي 6-10% من الولدان المصابين بالتشوهات القلبية لديهم شذوذات صغية غير متوازنة. والأكثر من ذلك أن 33% من الأطفال المصابين بشذوذات صغية لديهم عيوب قلبية ولادية، مع وقوع بنسبة 100% عند المصابين بثلاث الصغية 18. وأخيراً تتصاحب التشوهات القلبية بعدد من المتلازمات الوراثية بما في ذلك الشذوذات القحفية الوجهية، كمتلازمات: **دي جورج** DiGeorge، **غولدهار** Goldenhar، و**داون** Down. (انظر الفصل 15).

لقد حُددت الجينات التي تنظم التطور القلبي وعينت مواضعها واكتشفت طفراتها التي تسبب العيوب القلبية. فالطفرات القلبية المخصصة بالجين *NKX 2.5* على الصبغي 5q35 مثلاً تسبب عيوب الحاجز الأذيني (النمط الثانوي)، ويتأخر النقل الأذيني البطني في الأنماط الجسدية السائدة. وتؤدي الطفرات التي تصيب الجين *TBX 5* إلى الإصابة بمتلازمة **هولت أورام** Holt-Oram. وتتصف بشذوذات الطرف أمام المحورية (الكعبرية) وعيوب الحاجز الأذيني. ويمكن أن تحدث عيوب المنطقة العضلية في الحاجز بين البطينين. وإن متلازمة **هولت أورام** هي واحدة من مجموعة متلازمات القلب - اليد مبنية أن الجينات ذاتها قد تشارك في عمليات تطورية متعددة. فمثلاً: يمكن أن يعبر الجين *TBX 5* في القطع القاصية من البرعم الطرفي وكذلك في البداية القلبية. وتُورث متلازمة "هولت أورام" كصفة trait جسدية سائدة مع نسبة تواتر 1/100000 من الولادات الحية.

إن عيب الحاجز بين الأذيتين ASD هو شذوذ قلبي خلقي يحدث بمعدل وقوع 6.4/10000 ولادة، والنسبة بين الجنسين اثنان من الإناث لكل ذكر واحد من الأطفال. والعيوب المهم فيها هو عيب الفتحة الثانوية ويتميز بفتحة كبيرة بين الأذينة اليسرى

واليمنى. ويحدث إما بسبب موت الخلايا الواسع واضمحلال الحاجز الأولي (الشكل 19.11 ب وج)، أو لتطور غير كافٍ للحاجز الثانوي (الشكل 19.11 د هـ). وبحسب حجم الفتحة قد يحدث تحويل دموي من اليسار إلى اليمين داخل القلب بين الأذنيتين. وإنَّ الشذوذ الأخطر في هذه المجموعة من العيوب هو الغياب الكامل للحاجز بين الأذنيتين (الشكل 19.11 و) وتعرف هذه الحالة بالأذينة المشتركة أو القلب الثلاثي المساكن ذي البطينين ويتصاحب مع عيوب خطيرة أخرى في أي مكان من القلب.

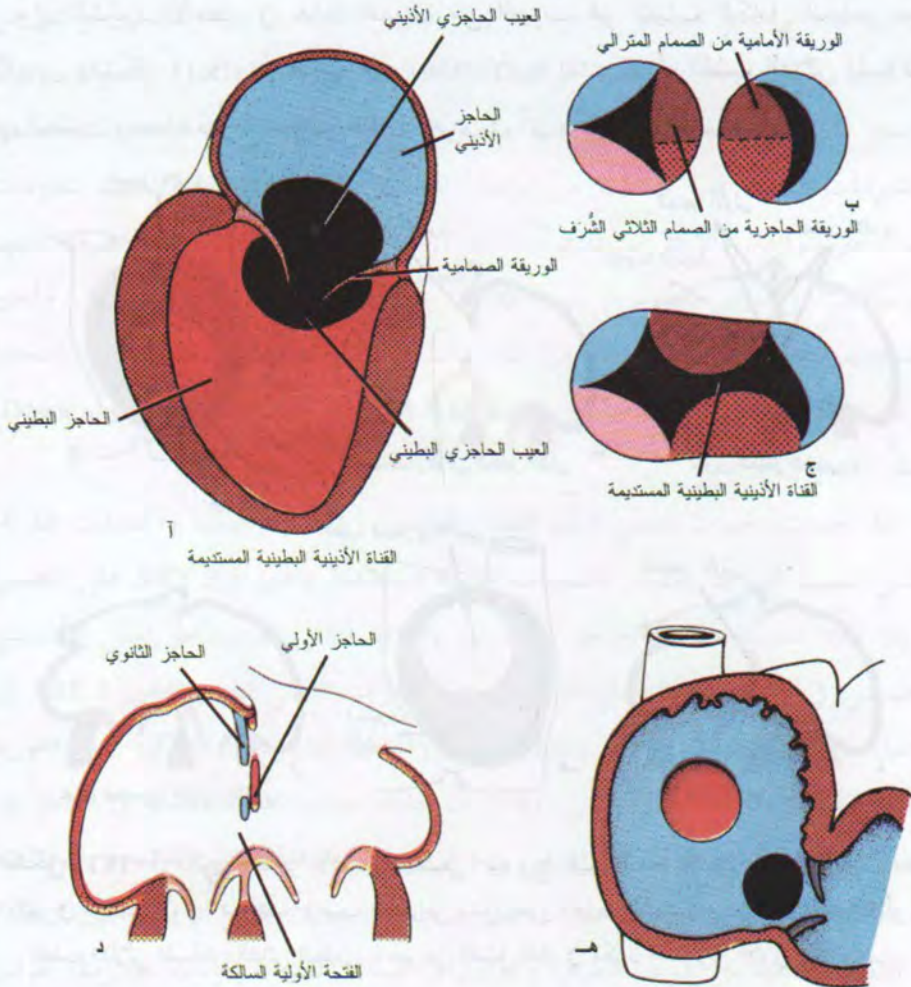


الشكل 19.11: أ. تكوين الحاجز الأذيني الطبيعي: ب وج. عيب الفتحة الثانوي ناجم عن ارتشاف كبير في الحاجز الأولي. د وهـ. وعيب ناجم عن فشل تطور الحاجز الثانوي. و. الأذينة المشتركة أو القلب الثلاثي المساكن الثنائي البطين. ناجم عن الفشل التام في تكون الحاجزين الأولي والثانوي.

قد تنغلق أحياناً الثقب البيضية قبل الولادة ويعرف هذا الشذوذ بالانغلاق المبسر للثقب البيضية، ويؤدي إلى ضخامة كبيرة للأذينة اليمنى والقلب الأيمن مع نقص تطور الجانب الأيسر من القلب وعادة ما تحدث الوفاة عادة بعد فترة قصيرة من الولادة.

الوسائد الشغافية لا تقسم هذه الوسائد في القناة الأذينية البطينية القناة إلى قسمين أيمن

وأيسر فقط بل تؤهب لتكوين الأجزاء الغشائية من الحاجز بين البطينين وغلق الفتحة الأولية وتأخذ هذه المنطقة منظر التصالب مع تشكل الحاجزين الأذيني والبطيني ومكونة الوسائد الأذينية البطينية والخلفية العارضة. وإن اكتمال هذا التصالب علامة هامة في التحري

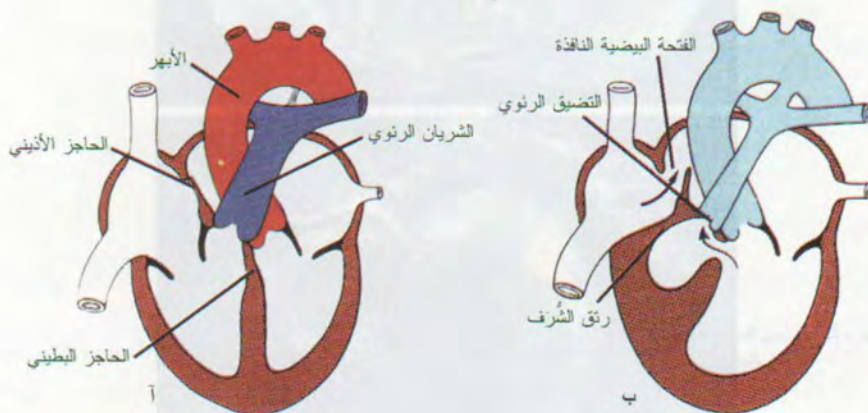


الشكل 20.11: أ. القناة الأذينية البطينية المشتركة المستديرة ويرافق هذا الشذوذ دائماً بعيب حاجزي سواء أكان أذينياً أم بطنياً من المنطقة القلبية. ب. الصمامات في الفتحين الأذينية البطينية تحت ظروف طبيعية. ج. صمامات منشطرة في القناة الأذينية البطينية المستديرة. د و هـ. عيب في الفتحة الأولية ناجم عن عدم التحام كامل في الوسادتين الأذينيتين البطينيتين الشغافيتين.

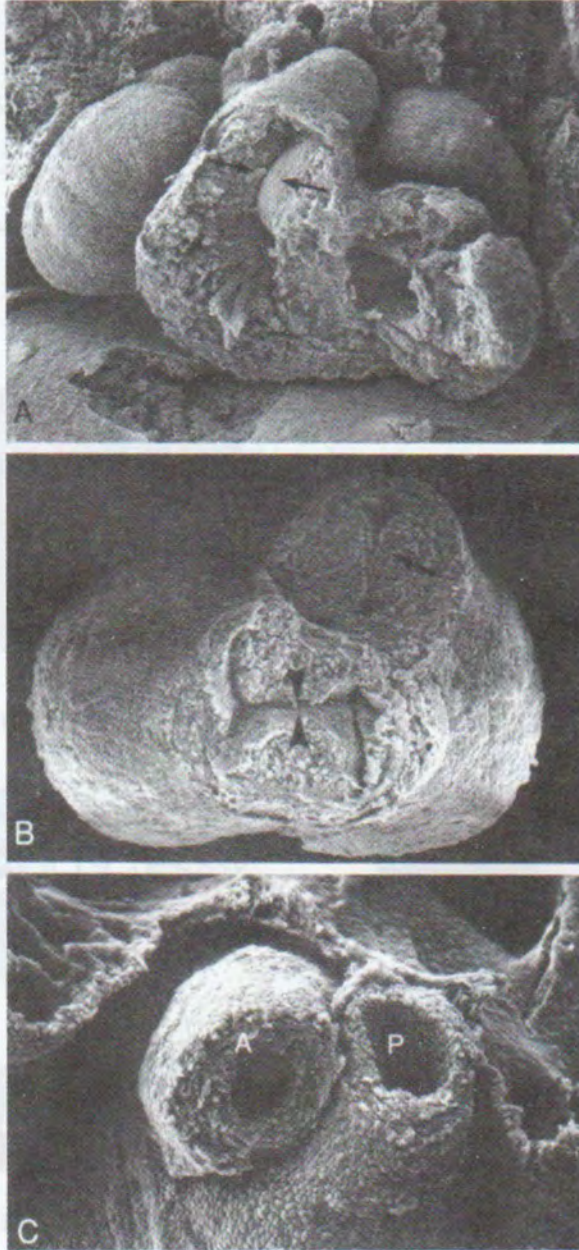
بتخطيط الصدى القلبي (الشكل 29.11 ج). وعندما تفشل الوسادتان في الالتحام فإن النتيجة بقاء القناة الأذينية البطينية مصحوبة بعيب في الحاجز القلبي (الشكل 20.11 آ). ويمتلك هذا العيب الحاجزي مكونين، أذيني وبطيني، منعزلين بوريقة صمامية شاذة في الفتحة الأذينية البطينية الوحيدة (الشكل 20.11 ج).

تلتحم أحياناً الوسائد الشغافية جزئياً، وينتج عن ذلك عيب في الحاجز الأذيني، ولكن ينفلق الحاجز بين البطينين (الشكل 20.11 د، هـ)، يدعى هذا العيب بعيب الفوهة الأولية ostium primum، وعادة ما يتألف من فَلَحٍ في الوريقة الأمامية للصمام الثلاثي الشُرْف (الشكل 20.11 ج).

رَتْقُ ثلاثي الشُرْف ويكتنف انسداد الفتحة الأذينية البطينية (الشكل 21.11 ب) ويتميز بغياب الصمام ثلاثي الشرف أو التحامه. و يترافق رتق ثلاثي الشرف دائماً بما يلي: (آ) فتحة بيضية نافذة (ب) عيب الحاجز بين البطينين (ج) نقص تطور البطين الأيمن (د) فرط ضخامة البطين الأيسر.



الشكل 21.11: آ. القلب الطبيعي ب. رتق ثلاثي الشرف، لاحظ صغر البطين الأيمن وكبر البطين الأيسر.

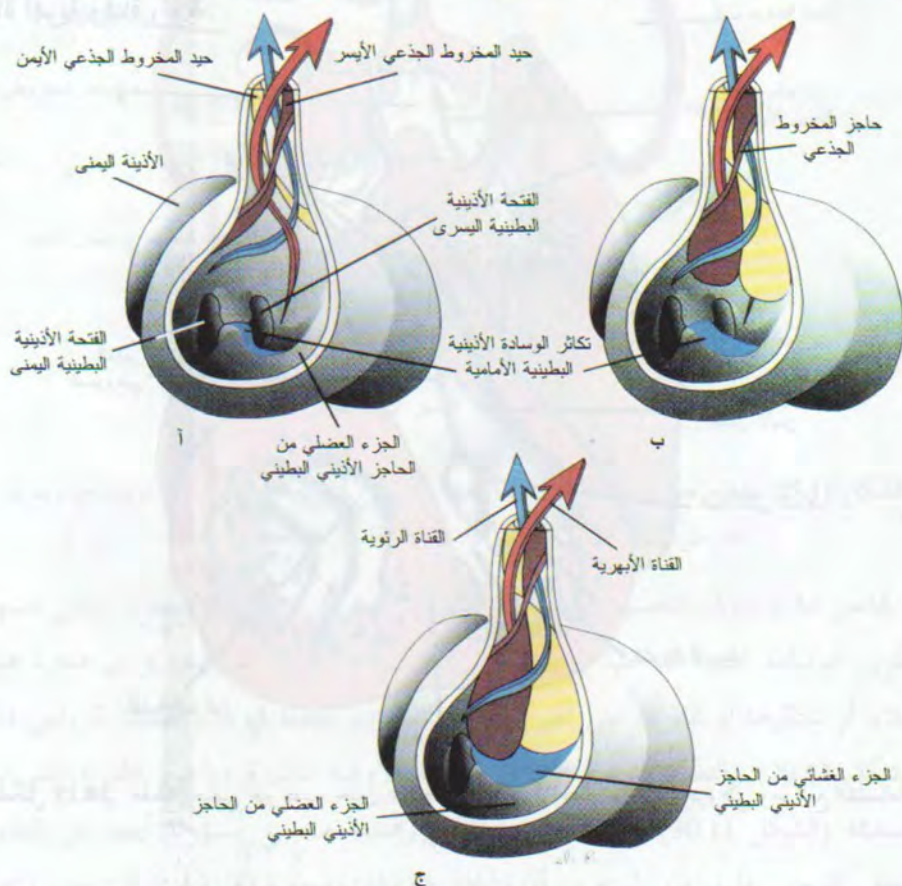


الشكل 22.11: صور مجهرية إلكترونية تفريسية لقلوب أجنة فأرية تظهر تكوين الوسائد (الأحياد) المخروطية الجذعية التي تشكل الحاجز في جهاز الجريان الدموي لتقسم المنطقة إلى قناة أهريّة وقناة رئويّة. **A.** مقطع جبهوي يظهر التماس الوسائدي (الأسهم) في جهاز الجريان الدموي. **B.** مقطع مستعرض عبر القناة الأذينية البطينية (رؤوس الأسهم) وجهاز الدوران الخارجي (السهام)، ولقد حدث تماس بين وسادتي المنطقتين. **C.** مقطع مستعرض عبر وعائي الأهر **A** والرئوي **P** مظهرًا المسار الدوراني الناتج عن تحلزن أحياد (وسائد) المخروط الجذعي (انظر الشكل 23.11)، لاحظ ثخانة الأهر.

تكوين الحاجز في الجذع الشرياني والمخروط القلبي

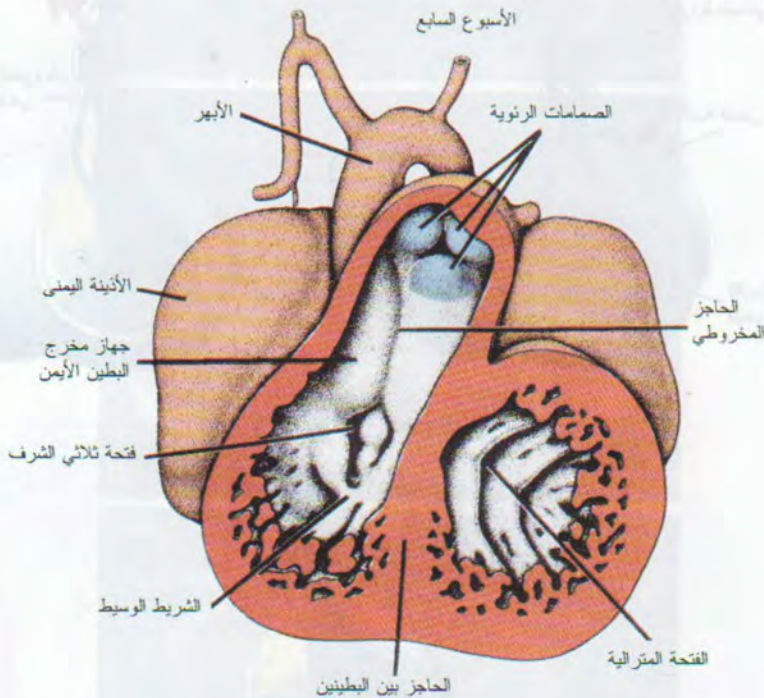
SEPTUM FORMATION IN THE TRUNCUS ARTERIOSUS AND CONUS CORDIS

يظهر في أثناء الأسبوع الخامس حيدان متقابلان في الجذع، وهذان الحيدان هما التورمان الجذعيان أو الوسادتان، وتتوضعان على الجدار العلوي الأيمن (التورم الجذعي العلوي



الشكل 23.11: نماء الوسائد المخروطية الجذعية وغلّق الثقب ما بين البطينية. تكاثر وسادتي المخروط اليمنى واليسرى مع تكاثر الوسادة القلبية الداخلية السفلية تغلق الثقب بين البطينين وتشكّل الجزء الغشائي من الحاجز بين البطينين. آ. 6 أسابيع (12 مم)، ب. بداية الأسبوع السابع (14.5 مم)، ج. نهاية الأسبوع السابع (20 مم).

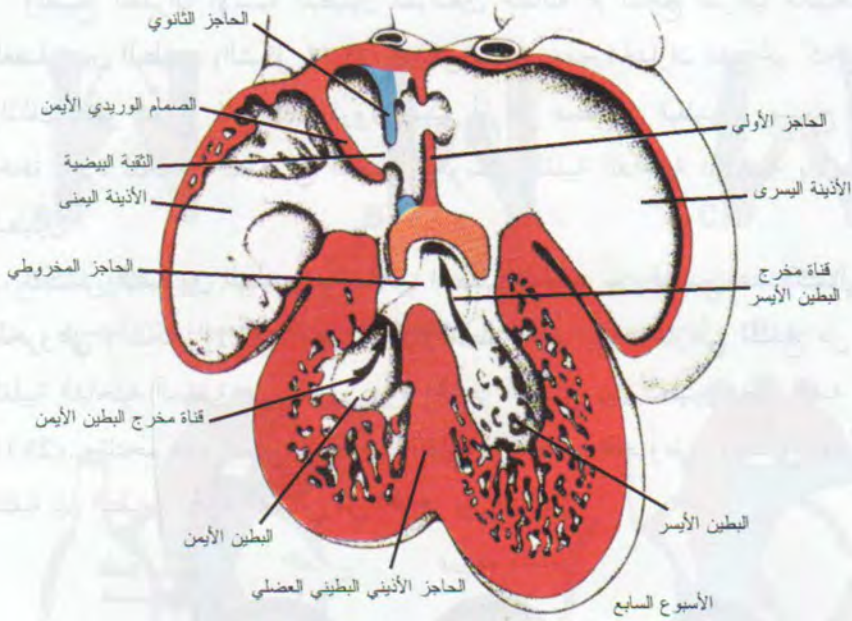
الأيمن) وعلى الجدار السفلي الأيسر (التورم الجذعي السفلي الأيسر) (الشكل 17.11). وينمو التورم الجذعي العلوي الأيمن بالاتجاه القاصي واليسار وأما التورم الجذعي السفلي الأيسر فينمو بالاتجاه القاصي واليمين. ويدور التورمان حول بعضهما من هنا في حين يتجه النمو نحو الكيس الأبهري. مما يسمح بمساق حلزوني للحاجز المستقبلي (الشكل 22.11 و 23.11). ويشكل الحيدان الحاجز الأبهري الرئوي بعد الالتحام الكامل مما يقسم الجذع إلى قناة أهريّة وقناة رئويّة.



الشكل 24.11: مقطع جبهى عبر قلب جنين عمره 7 أسابيع. لاحظ الحاجز المخروطي وموضع الصمامات الرئوية.

عندما يظهر التورم الجذعي يتطور تورم مشابه (وسادتان) على طول الجدارين الأيمن الظهري والأيسر البطنى من المخروط القلبي (الشكل 17.11 و 23.11) وينمو التورمان المخروطيان باتجاه بعضهما ونحو البعد القاصي للالتحام مع الجذع الحاجزي. وعندما يلتحم التورمان المخروطيان يقسم الحاجز المخروط إلى جزء أمامي وحشي (جهاز مخرج البطين

الأيمن) (الشكل 24.11) وجزء خلفي إنسي وهو جهاز مخرج البطين الأيسر (الشكل 25.11).



الشكل 25.11: مقطع جبهوي عبر قلب جنين في نهاية الأسبوع السابع. المخروط الحاجزي تام، ويدخل الدم من البطين الأيسر إلى الأهر، لاحظ الحاجز في المنطقة الأذينية.

تهاجر خلايا العرف العصبي من حافة الشنيتين العصبيتين في منطقة الدماغ الخلفي لتسهم بتكوين الوسادة القلبية الداخلية في المخروط القلبي والجذع الشريانية. تؤدي هجرة هذه الخلايا أو تكاثرها أو تمايزها على نحو شاذ إلى تشوهات خلقية في هذه المنطقة كربعاعي فالو (الشكل 29.11) والتضييق الرئوي وتبدل مواضع الأوعية الكبيرة ووجود الجذع الشريانية المستديرة (الشكل 30.11). ولما كانت خلايا العرف العصبي مسؤولة أيضاً عن التطور القحفي الوجهي فليس من المستغرب أن نشاهد شذوذات وجهية وقلبية لدى الشخص ذاته.

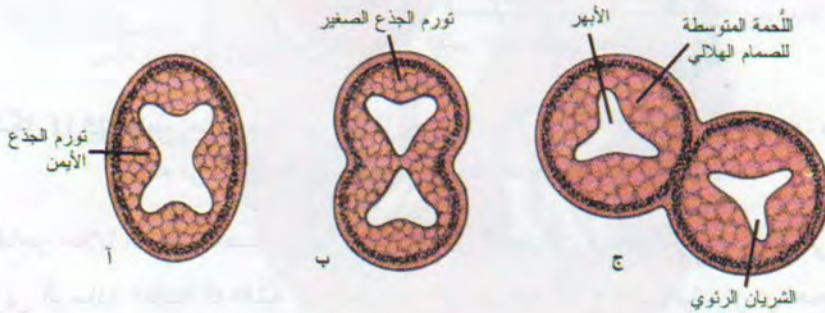
تكوين الحاجز بين البطينين SEPTUM FORMATION THE VENTRICLES

يبدأ البطينان الأوليان بالتوسع في نهاية الأسبوع الرابع، ويتحقق ذلك باستمرار نمو العضلة

القلبية من الجانب الخارجي واستمرار تكوين الأرتاج والترايق على الجانب الداخلي (الأشكال 8.11 و 17.11 و 25.11).

وتصبح الجدران الإنسية للبطينين المتوسعين متقابلة ثم تندمج تدريجياً مكونة الحاجز العضلي بين البطينين (الشكل 25.11). ولكن قد لا يندمج الجداران على نحو كامل أحياناً، ولذلك يظهر شق أو قَلَح cleft ذروي عميق أو أقل عمقاً بين البطينين. ويسمح الحيز بين الحافة الحرة للحاجز البطيني العضلي والوسائد القلبية الداخلية الملتحمة بالاتصال بين البطينين.

تنكمش الثقبية بين البطينين فوق الجزء العضلي للحاجز بين البطينين عند اكتمال الحاجز المخروطي (الشكل 23.11). ومع استمرار التطور فإن النمو الخارجي للنسج من الوسادة القلبية الداخلية السفلية على طول ذروة الحاجز العضلي بين البطينين يغلق الثقبية (الشكل 23.11). وتلتحم هذه النسج مع الأجزاء المقابلة من الحاجز المخروطي. ويشكل الغلق الكامل للثقبية بين البطينين الجزء الغشائي من الحاجز بين البطينين.



الشكل 26.11: مقاطع مستعرضة عبر الجذوع الشريانية على مستوى الصمامات الهلالية في الأسبوع الخامس من التطور آ. وفي الأسبوع السادس من التطور ب. والأسبوع السابع من التطور ج.

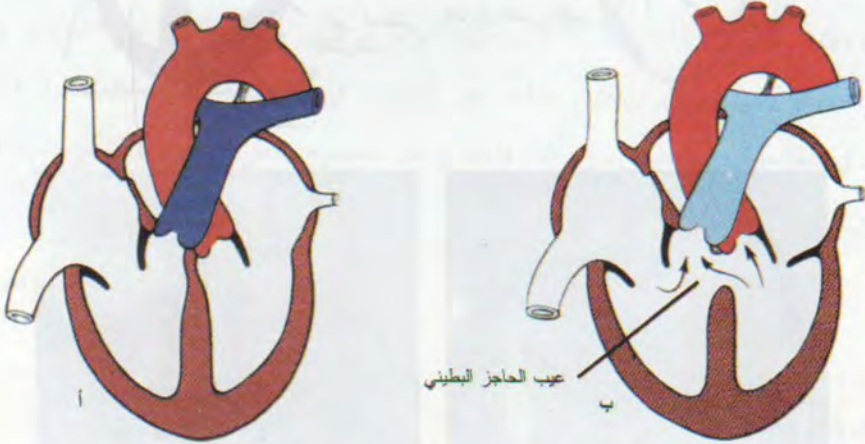
الصَّماماتُ الهَلَالِيَّةُ Semilunar valves

عندما ينقسم الجذع تماماً تصبح بداءات الصَّمامات الهلالية مرئية كحديبات صغيرة توجد على تورمي الجذع الرئيسي. وأي واحد من هذين الزوجين يكون خاصاً بالقناتين الرئوية والأهبرية على التوالي (الشكل 26.11). وتظهر حذبة ثالثة في القناتين وبمواجهة التورمين

الجذعين الملتحمين تتحوّف الحدييات من سطحها العلوي تدريجياً مكونة الصمامات الهلالية (الشكل 27.11). وتدل المكتشفات الحديثة أنّ خلايا العرف العصبي تسهم في تكوين هذه الصمامات.



الشكل 27.11: مقاطع طولانية عبر الصّمامات الهلالية في الأسبوع السادس من النّماء (A)، والسابع من النّماء (B)، والتاسع من النّماء (C). يفرّغ السطح العلوي نشوء الصمامات (الأسهم).



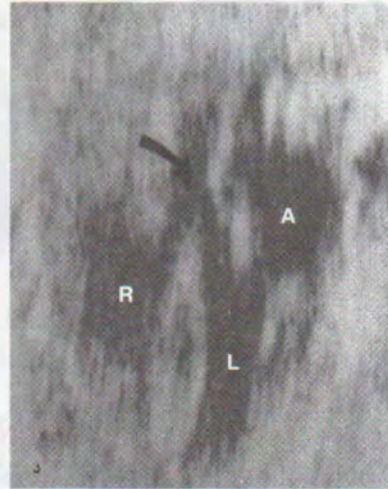
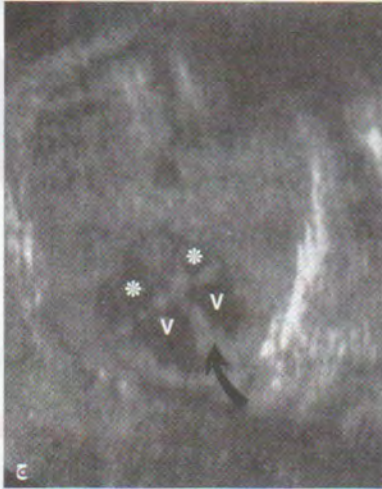
الشكل 28.11: آ. قلب طبيعي ب. عيب معزول في الجزء الغشائي من الحاجز بين البطينين. ويجري الدم من البطين الأيسر إلى الأيمن عبر الثقبية بين البطينين (الأسهم).

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

عيوب القلب Heart Defects

يشمل عيب الحاجز البطيني VSD الجزء الغشائي من الحاجز (الشكل 28.11)، وهو أشيع التشوهات القلبية الخلقية. ويحدث كحالة مستقلة بنسبة 10000/12 ولادة، وعلى الرغم من أنه قد يوجد كحالة معزولة إلا أنه كثيراً ما يترافق بشذوذات في تقسيم منطقة المخروط

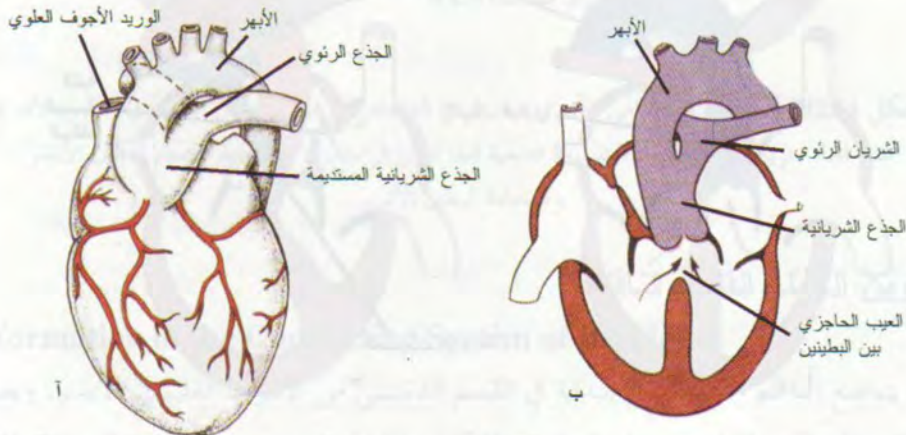
الجلدي. وبحسب حجم الفتحة يمكن أن يكون حجم الدم المحمول بالشريان الرئوي أكثر بحوالي 1.2-1.7 من الدم المحمول عن طريق الأهر. وقد لا يقتصر العيب أحياناً على القسم الغشائي من الحاجز بل يصيب الجزء العضلي منه.



الشكل 29.11: رباعي فالو آ. منظر سطحي ب. المكونات الأربعة للعيب وهي: تضيق الرئوي وتراكب الأهر، وعيب في الحاجز بين البطينين وفرط ضخامة البطين الأيمن. ج. صورة فائق الصوت تظهر القلب الطبيعي، الأذيتين (نحمتان)، والبطينان V والحاجز بين البطينين (السهم). د. تفريس قلبي يظهر المكونات الوصفية لرباعي فالو بما فيها فرط ضخامة البطين الأيمن R، وتراكب الأهر (السهم). A = أذينة L = البطين الأيسر.

إن رباعي فالو هو أكثر الشذوذات حدوثاً في المنطقة المخروطية الجذعية (الشكل 29.11) وينجم عن انقسام غير متساوٍ في المخروط وينجم عن انزياح أمامي للحاجز المخروطي الجذعي. ويسبب هذا الانزياح أربعة تغيرات قلبية وعائية وهي: (أ) تضيق مخرج البطين الأيمن، وهو التضيق القمعي الرئوي، (ب) عيب كبير في الحاجز بين البطينين. (ج) الامتطاء الأهرري الذي ينشأ مباشرة فوق العيب الحاجزي. (د) فرط ضخامة جدار البطين الأيمن بسبب ارتفاع الضغط في الجانب الأيمن. وإن رباعي فالو غير مميت ويحدث بنسبة 10000/9.6 ولادة.

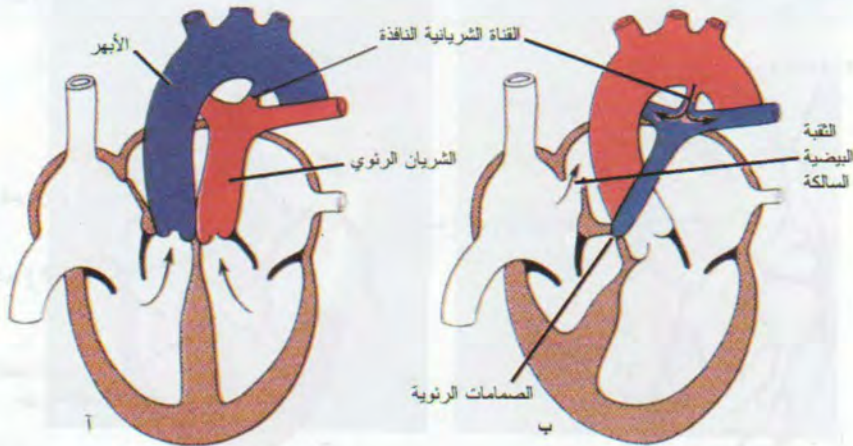
الجذع الشريانيّ المستديم تحدث هذه الحالة عندما يفشل حيدا الجذع المخروطي بالالتحام والهبوط باتجاه البطينين (الشكل 30.11). وفي مثل هذه الحالة التي تحدث بنسبة 10000/0.8 ولادة ينشأ الشريان الرئوي بعيداً نوعاً ما فوق منشأ الجذع غير المقسوم. ولما كان الحيدان يسهمان في تشكيل الحاجز بين البطينين فإنّ الجذع المستديم يتصاحب دائماً بعيب في الحاجز بين البطينين. وهكذا فالجذع غير المقسوم يمتطي البطينين ويتلقى الدم من الجانبين.



الشكل 30.11: الجذع الشريانيّ المستديم. ينشأ الشريان الرئوي من الجذع المشترك آ. ويفشل الحاجز في الجذع والمخروط. ب. ورافق هذا الشذوذ دائماً بعيب الحاجز بين البطينين.

تحدث حالة تبدل مواضع الأوعية الكبيرة عندما يفشل الحاجز الجذعي المخروطي باتباع مساقه الخلزوني الطبيعي ويسير إلى الأسفل على نحو مستقيم (الشكل 31.11آ). ولذا ينشأ الأهر من البطين الأيمن بينما ينشأ الشريان الرئوي من البطين الأيسر. وتتصاحب هذه الحالة التي تحدث بنسبة 10000/4.8 ولادة بعيب في القسم الغشائي من الحاجز بين البطينين. وعادة ما تتصاحب كذلك مع القناة الشريانية المفتوحة. ولما كانت خلايا العرف العصبي تسهم في تكوين الوسائد الجذعية فأذية هذه الخلايا تسهم في حدوث العيوب القلبية في جهاز المخرج الدوراني.

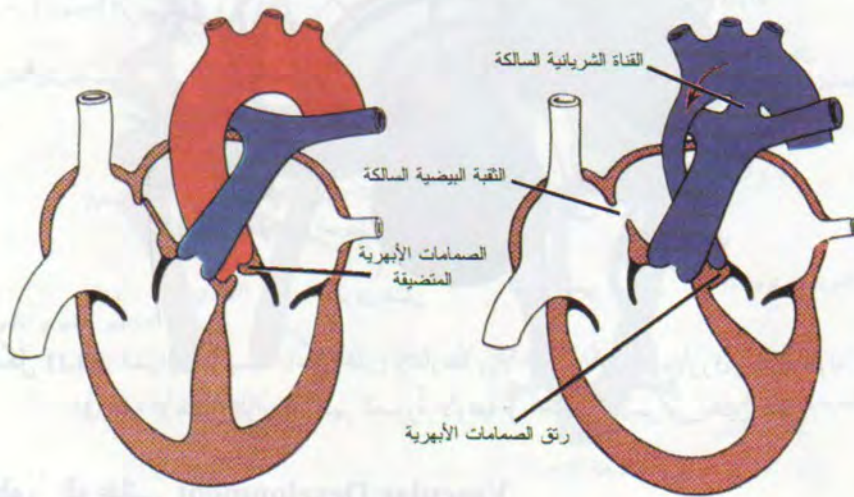
تحدث تضيقات الصمامات الشريانية الرئوية أو الأهرية عندما تلتحم الصمامات الهلالية في مسافات متفاوتة. وإن معدل وقوع هذه الحالة في المنطقتين متشابه ويعادل تقريباً 10000/4.3 ولادة. وفي حالة التضيق الصمامي في الشريان الرئوي فإن جذع الشريان الرئوي يكون ضيقاً أو بحالة رتق كامل (الشكل 31.11ب). وعندئذ تشكل الثقبية البيضية المفتوحة المخرج الوحيد للدم من الجانب الأيمن للقلب. وتمثل القناة الشريانية، المفتوحة دائماً، الطريق الوحيد لمرور الدم في الدوران الرئوي.



الشكل 31.11: آ. تبدل مواضع الأوعية الكبيرة ب. رتق الصمام الرئوي مع جذر أهري طبيعي. ويكون الطريق الوحيد إلى الرئتين عبر القناة الشريانية.

وفي حالة تضيق الصمام الأهرية (الشكل 32.11)، فقد يكون التحام الصمامات الثخينة

قريباً من التام بحيث تبقى فتحة ضيقة جداً (إبرية). ولكن يبقى حجم الأهر بحد ذاته طبيعياً. وعندما يكون التحام الصمامات الأهرية الهلالية تاماً، وهي حالة رتق الصمامات الأهرية (الشكل 32.11ب) فإن الأهر والبطين الأيسر والأذينة اليسرى تكون غير نامية بوضوح. وعادة ما يتصاحب الشذوذ بانفتاح القناة الشريانية التي تضخ الدم إلى الأهر. وأما حالة انتباز القلب فهي شذوذ نادر، وفيها يقع القلب على سطح الصدر، وتحدث نتيجة فشل انغلاق الجدار الحسمي البطني الجنيني (انظر الفصل 10).



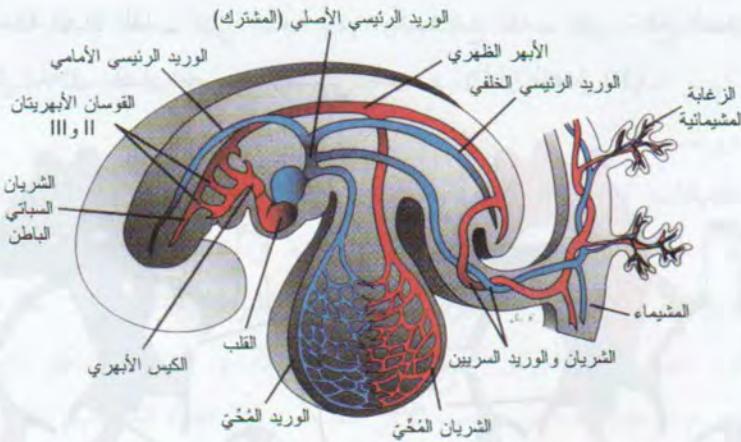
الشكل 32.11: آ. التضيق الصمامي الأهرية ب. الرتق الصمامي الأهرية، ويدل السهم في القوس الأهرية على اتجاه جريان الدم. وتزود الشرايين التاجية بهذا التيار الراجع. لاحظ صغر حجم البطين الأيسر وضمخامة البطين الأيمن.

تكوين الجُمْلَةِ القَلْبِيَّةِ الناقِلَةِ

Formation of the Conducting System of the Heart

يتوضع الناظم القلبي في البداية في القسم الذنبسي من الأنبوب القلبي الأيسر. وبعد ذلك يتولى الجيب الوريدي هذه الوظيفة ولما كان هذا الجيب يندمج مع الأذينة اليمنى فإن النسيج الناظم يتوضع قرب فتحة الوريد الأجوف العلوي. وهكذا تتكون العقدة الجيبية الأذينية.

تشتق العقدة الأذينية البطينية والحزمة (حزمة هيس) من مصدرين هما: (أ) خلايا في الجدار الأيسر من الجيب الوريدي. (ب) خلايا من القناة الأذينية البطينية. وحالما يندمج الجيب الوريدي بالأذينة اليمنى تتوضع هذه الخلايا في موضعها النهائي في قاعدة الحاجز بين الأذنتين.



الشكل 33.11: الشرايين الرئيسية داخل الجنين وخارجه (بالأحمر) والأوردة (بالأزرق) لجنين طوله 4مم. (في نهاية الأسبوع الرابع). تظهر الصورة الأوعية في الجانب الأيسر من الجنين فقط.

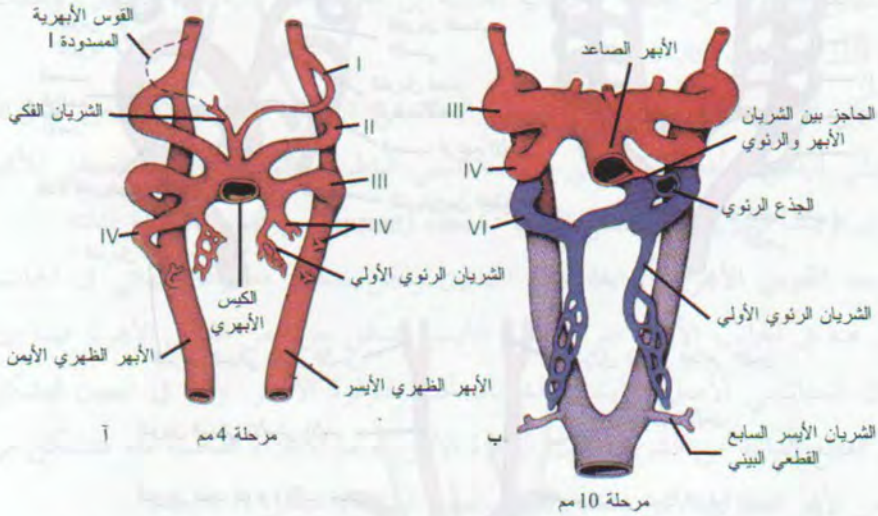
التطور الوعائي Vascular Development

الجملة الشريانية ARTERIAL SYSTEM

الأقواس الأبهرية Aortic Arches

عندما تتكون الأقواس البلعومية، خلال الأسبوعين الخامس والسادس للتطور، فإن كل قوس منها تتلقى أعصابها القحفية وشرايينها الخاصة بها (انظر الفصل 15). وتنشأ هذه الشرايين، أي الأقواس الأبهريّة، من الكيس الأبهري وهو أقصى جزء من الجذع الشريانية (الشكل 8.11 و 33.11)، وتكون الأقواس الأبهريّة مُسَجَّاة في اللحمية المتوسطة للأقواس البلعومية وتنتهي في الأهر الظهري الأيمن والأيسر. (في منطقة الأقواس تبقى الأوعية الأبهريّة الظهريّة زوجياً وتلتحم لتكوّن وعاء واحداً في المنطقة الذئبية بالنسبة لهذه المنطقة). وتظهر

الأقواس البلعومية وأوعيتها وفق التتالي الرأسي الذنبسي، ولذا لا توجد كلها في الوقت ذاته. ويسهم الكيس الأبهري بشعبة لكل قوس جديدة عندما تتشكل منشئاً ما مجموعه خمسة أزواج من الشرايين. (الزوج الخامس إما أنه لا يتشكل أو يتكون بصورة ناقصة ثم يضمحل. ولذا تعطى هذه الأقواس الخمسة الأرقام I, II, III, IV, VI، (انظر الشكل 34.11). ويصبح هذا النموذج الشرياني معدلاً أثناء التطور التالي، وتضمحل بعض الأوعية تماماً.

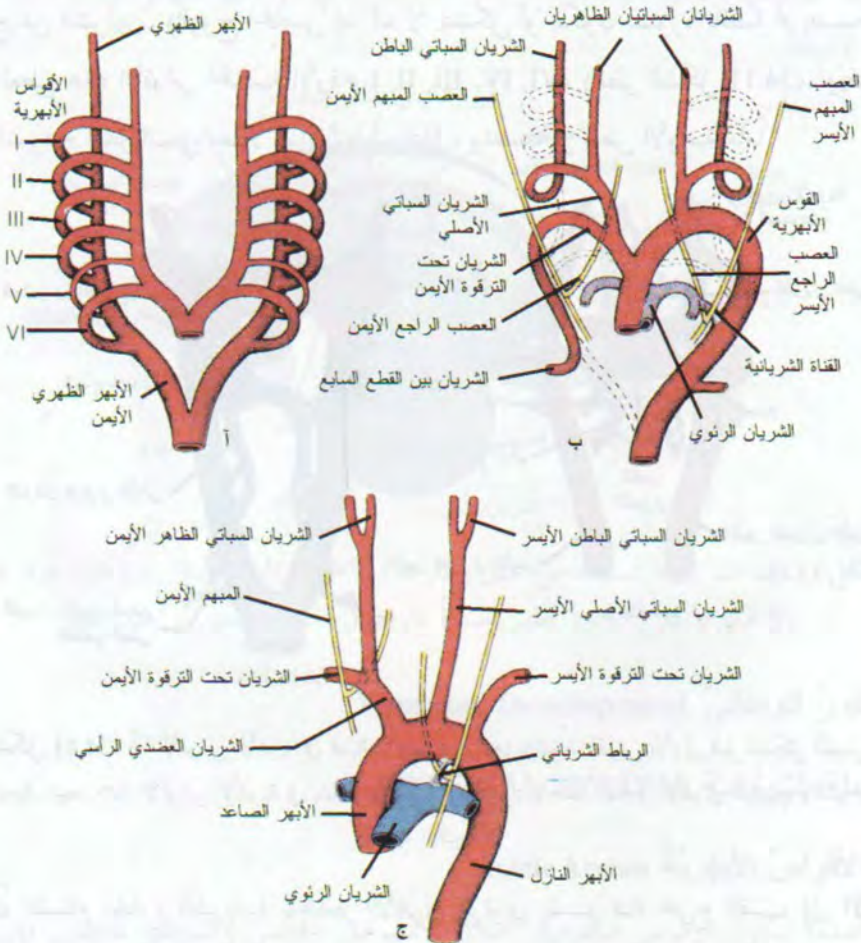


الشكل 34.11: أ. الأقواس الأبهريّة في نهاية الأسبوع الرابع، وتنسد القوس الأولى قبل تشكيل القوس السادسة. **ب.** جملة الأقواس الأبهريّة في بداية الأسبوع السادس. لاحظ الحاجز الأبهري الرئوي والشرايين الرئوية الكبيرة.

إنّ انقسام الجذع الشريانية بالحاجز الأبهري الرئوي يقسم قناة مخرج القلب إلى **الأبهر البطنّي** و**الشريان الرئوي**. وعندئذ يشكل الكيس الأبهري القرنين الأيمن والأيسر اللذين ينشأ عنهما فيما بعد **الشريان العضدي الرأسي** والقطعة الدانية من **القوس الأبهريّة** على التوالي (الشكل 35.11 ب و ج).

يختفي معظم القوس الأبهريّة الأولى في اليوم 27 (الشكل 34.11) مع أنه يبقى منها جزء صغير ليشكل **الشريان الفكّي العلوي**. وعلى نحو مشابه تختفي القوس الأبهريّة الثانية. وأما الأجزاء المتبقية من هذه القوس فهي **الشرايين اللامية والركابية**. وأما القوس الثالثة فهي

كبيرة وتكون الأقواس الرابعة والسادسة في طور الإنشاء. ومع أن القوس السادسة لا تكتمل لكن الشريان الرئوي الأولي يكون موجوداً كشعبة رئيسية كبيرة (الشكل 34.11.آ).



الشكل 35.11: آ. الأقواس الأبهريّة والأهراس الظهران قبل التحول إلى نموذج وعائي نهائي. ب. الأقواس الأبهريّة والأهراس الظهران بعد التحول (الخطوط المقطعة) والمكونات المسدودة. لاحظ القناة الشريانية النافذة وموضع الشريان بين القطع السابع على اليسار. ج. الشرايين الكبيرة لدى البالغ. قارن المسافة بين موضع منشأ الشريان السباتي الأصلي الأيسر والشريان تحت الترقوة الأيسر في ب وج. بعد اختفاء القسم القاصي من القوس الأبهريّة السادسة (القوس الخامسة لا تتشكل تماماً) يلتف العصب البلعومي الرابع الأيمن حول الشريان تحت الترقوة الأيمن بينما يبقى العصب الأيسر في مكانه ويلتف حول الرباط الشريانية.

تختفي القوسان الأولى والثانية في الجنين بعمر 29 يوماً (الشكل 34.11 ب)، وتكون الأقواس الثالثة والرابعة والسادسة كبيرة وينقسم الكيس الجذعي الأبهري بحيث تصبح القوسان السادسةان متماديتين بعد الآن مع الجذع الرئوي.

ومع تقدم النماء فإن المجموعة القوسية الأبهريّة تفقد شكلها التناظري الأصلي كما يظهر في (الشكل 35.11 آ)، وتتوطد وفق النموذج المحدد في الشكل 35.11 ب و ج)، وقد يوضح هذا التمثيل التحول من الجملة الشريانية الجنينية إلى الجملة الشريانية عند البالغين، وتحدث خلال ذلك التبدلات التالية:

تشكل القوس الأبهريّة الثالثة الشريان السباتي الأصلي والجزء الأول من الشريان السباتي الباطن. وأما الجزء الباقي من السباتي الباطن فيتكون من الجزء القحفي للأهر الظهري. وينشأ الشريان السباتي الظاهر كشطء (sprout) من القوس الأبهريّة الثالثة.

توجد القوس الأبهريّة الرابعة على الجانبين ولكن يختلف مصيرها النهائي في الجانب الأيسر عنه في الجانب الأيمن. ففي الجانب الأيسر يشكل جزءاً من القوس الأبهريّة فيما بين الشريان السباتي الأصلي الأيسر والشريان تحت الترقوة الأيسر. وأما في اليمين فيشكل معظم القطع الدانية من الشريان تحت الترقوة الأيمن. وأما الأجزاء القاصية منه فتتشكل من جزء من الأهر الظهري الأيمن والشريان بين القطع السابع (الشكل 35.11 ب).

وأما القوس الأبهريّة الخامسة فقد لا تتشكل أبداً أو تتشكل بشكل ناقص ثم تضمحل. وتعرف القوس الأبهريّة السادسة أيضاً باسم **القوس الرئوية** فتعطي شعباً هامة تنمو باتجاه البرعم الرئوي (الشكل 34.11 ب). وفي الجانب الأيمن يصبح الجزء الداني القطعة الدانية من الشريان الرئوي الأيمن. وأما الجزء القاصي من هذه القوس فيفقد اتصاله مع الأهر الظهري ويختفي. وأما في الجانب الأيسر فيبقى الجزء الداني أثناء الحياة الجنينية **كقناة شريانية**.

وهناك عدد من التبدلات الأخرى تحدث متماشية مع تبدلات مجموعة القوس الأبهريّة وهي: (آ) تنسد منطقة الأهر الظهري بين مدخل القوسين الثالثة والرابعة والتي تعرف باسم **القناة السباتية** (الشكل 36.11). (ب) يختفي الأهر الظهري الأيمن فيما بين منشأ الشريان بين القطع السابع ومكان الوصل مع الأهر الظهري الأيسر (الشكل 36.11 ج).

إنَّ الانثناء الرأسي ونمو الدماغ الأمامي وتطاول العنق يدفع القلب إلى الجوف الصدري. وهكذا تتطاول الشرايين السباتية والعضدية الرأسية على نحو واضح ومهم (الشكل 35.11 ج). وكنتيجة هامة لهذا التحول الرأسي فإنَّ الشريان تحت الترقوة الأيسر يتثبت في المنطقة القاصية مع برعم الذراع وتحوّل نقطة منشئه في الأهر على مستوى الشريان بين القطع السابع (الشكل 35.11 ب) إلى نقطة بمستوى أعلى على نحو متزايد حتى يصبح قريباً من منشأ الشريان السباتي الأصلي (الشكل 35.11 ج). (د) يختلف مسار العصبين الحنجريين الراجعين بين الجهتين اليمنى واليسرى نتيجة التحول الذنبى للقلب واختفاء المواضع المختلفة من الأقواس الأهرية. إذ يتفرع في البدء العصبان من العصب المبهم ويعصبان القوسين البلعوميتين السادستين، وعندما ينزل القلب فإنهما تلتفان حول القوسين الأهريتين ثم يصعدان مرة أخرى إلى الحنجرة وهذا ما يفسر مسارهما الراجع. وفي اليمن عندما يختفي القسم الداني من القوس الأهرية السادسة والقوس الأهرية الخامسة يتحرك العصب الحنجري



الشكل 36.11: التبدلات في جهاز القوس الأهرية الأصلي

الراجع نحو الأعلى ملتفاً حول الشريان تحت الترقوة الأيمن. وأما في الجهة اليسرى فإنَّ العصب لا يتحرك للأعلى إذ إنَّ القسم القاصي من القوس السادسة يبقى موجوداً كقناة شريانية والذي يكون فيما بعد الرباط الشرياني (الشكل 35.11).

الشرايين المُحيّة والسُّريّة Vitelline and Umbilical Arteries

الشرايين المُحيّة في البدء هي عدد من الشرايين المزدوجة التي تزود الكيس المُحيّ (الشكل 33.11)، ثم تلتحم تدريجياً لتكون شرايين المساريق الظهرية للمعى. وتتمثل عند البالغ بالشرايين الحَشَوِيّة والمساريقي العلوي والمساريقي السفلي. وتغذي هذه الشرايين مشتقات المعى الأمامي والمتوسط والخلفي على التوالي.

تنشأ الشرايين السرية مزدوجة في البدء كشعب بطنية من الأهر الظهرية ويكون مساقها نحو المشيمة بترابط صميمي مع السَّقاء (الشكل 33.11). ومهما يكن يكتسب كل شريان أثناء الأسبوع الرابع، اتصالاً ثانوياً مع الشعب الظهرية الأهرية. وتبقى بعد الولادة الأجزاء الدانية من الشرايين السرية كشریان حرقفي باطن ومثاني علوي. وأما الأجزاء القاصية فتتسد لتشكيل الأربطة السرية الناصفة.

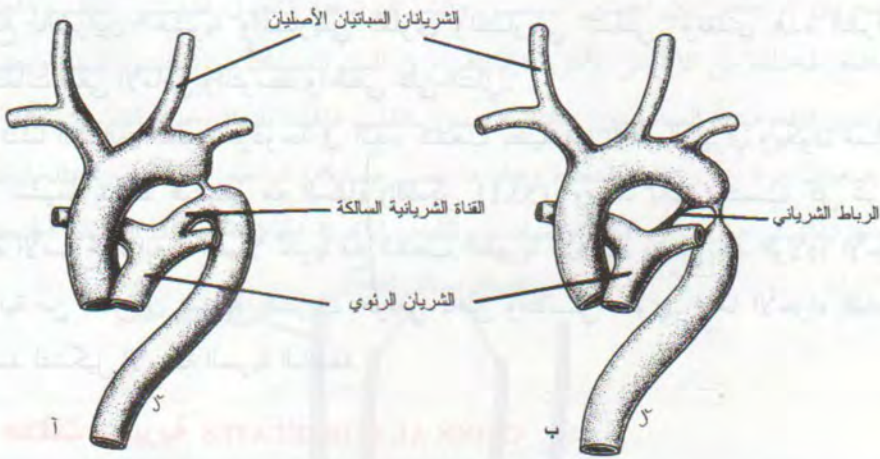
علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

عيوبُ الجَملة الشَّرْيَانِيّة Arterial System Defects

تنغلق القناة الشريانية وظيفياً في الظروف الطبيعية نتيجة انقباض جدارها العضلي خلال وقت قصير بعد الولادة لتكوّن الرباط الشرياني، وأما الانغلاق التشريحي بتكاثر الطبقة الباطنة فيستغرق بين 1-3 أشهر. إنَّ القناة الشريانية النافذة (المفتوحة) هي أحد أكثر الشذوذات حدوثاً بالنسبة للأوعية الكبيرة (8/10000) ولا سيما عند الأطفال المتسرين، وقد يكون إما شذوذاً معزولاً أو قد يترافق مع عيوب قلبية أخرى (الشكلان 29.11، 31.11). ويمكن على نحو خاص للعيوب التي تشكل فروقاً كبيرة بين ضغطي الأهر والرئوي أن تسبب زيادة جريان الدم عبر القناة فتتمنع انغلاقها.

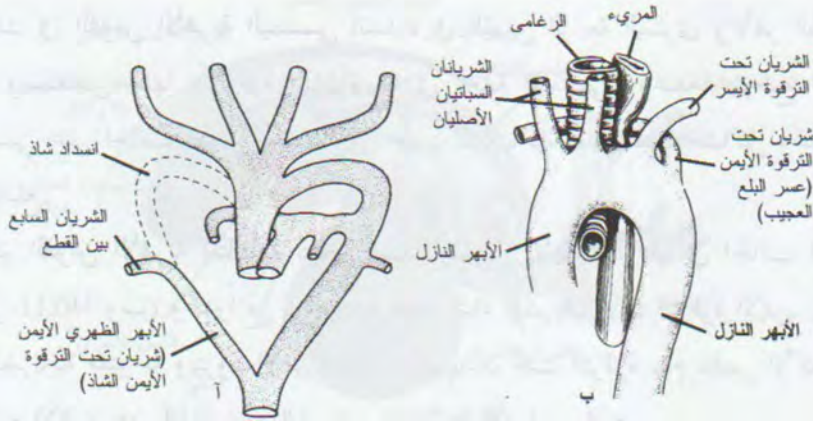
في تضيق الأهر (الشكل 37.11 آ وب) الذي يحدث بنسبة 3.2/10000 ولادة، تضيق كثيراً لمعة المنطقة تحت منشأ الشريان تحت الترقوة الأيسر. ولما كان الانكماش يمكن أن

يحدث فوق مستوى مدخل القناة الشريانية أو تحتها فيمكن أن نجد غمطين من التضيق: قبل القناة أو بعد القناة. وإن سبب التضيق يرجع مبدئياً إلى شذوذ الطبقة المتوسطة من الأهر يتلوه تكاثر الطبقة الباطنة. وفي حالة غمط التضيق قبل القناة الشريانية تكون القناة موجودة، بينما تنسد عادة في النمط بعد القناة وهو الشكل الأشيع. ويتوطد في هذه الحالة الأخيرة الدوران الجانبي بين الأجزاء الدانية والقاصية من الأهر بواسطة شرايين وريية كبيرة وشرايين صدرية باطنة (داخلية). وبهذا الشكل تنزود الأجزاء السفلية من الجسم بالدم.



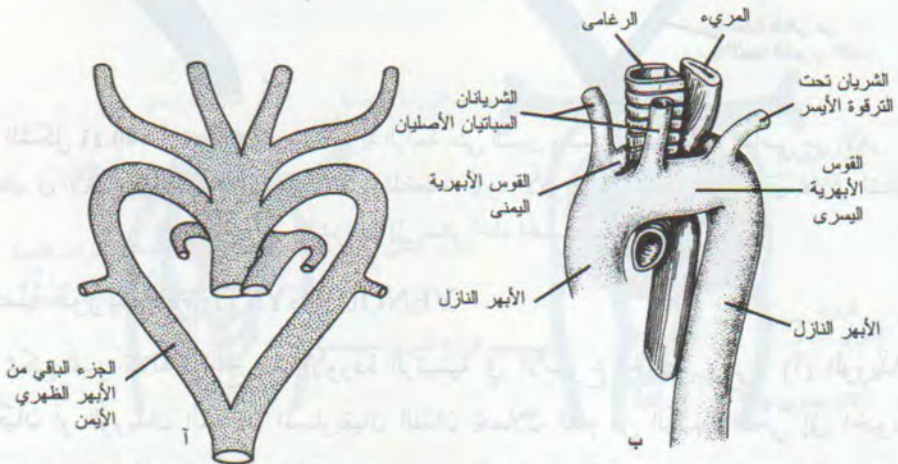
الشكل 37.11: تضيق الأهر، آ. النمط قبل القناة الشريانية ب. النمط بعد القناة الشريانية. يتغذى الجزء السفلي من الجسم بالشرايين الوريدية الكبيرة المتضخمة والشرايين الصدرية الداخلية.

يحدث المنشأ الشاذ للشريان تحت الترقوة الأيمن (الشكل 38.11 آ وب) عندما يتشكل الشريان من القسم القاصي للأهر الظهري الأيمن والشريان بين القطع السابع. وينسد كل من القوس الأهرية اليمنى والجزء الداني من الأهر الظهري الأيمن. ومع تقاصر الأهر فيما بين الشرياني السباتي الأصلي الأيسر وتحت الترقوة الأيسر فإن المنشأ الشاذ للشريان تحت الترقوة الأيمن يتوضع تماماً تحت مخرج الشريان تحت الترقوة الأيسر. ولما كان جذعه مشتقاً من الأهر الظهري الأيمن فيجب أن يعبر الخط المتوسط خلف المريء ليصل إلى الذراع اليمنى. ولا يسبب هذا التوضع عادة مشاكل في البلع أو التنفس لأنه لا يحدث ضغطاً شديداً على المريء ولا على الرغامى.



الشكل 38.11: المنشأ الشاذ للشريان تحت الترقوة الأيمن. آ. انسداد القوس الأهرية الرابعة اليمنى والجزء لدانسي من الأهر الظهري الأيمن مع بقاء الجزء القاصي من الأهر الظهري الأيمن. ب. يجتاز الشريان تحت الترقوة الأيمن الشاذ الخط المتوسط خلف المريء وقد يضغطه.

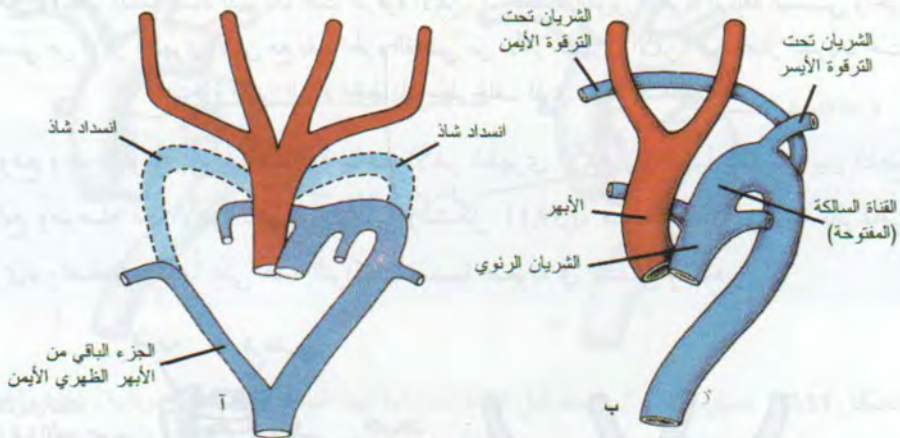
ومع وجود قوس أهرية مضاعفة يوجد الأهر الظهري الأيمن بين منشأ الشريان بين القطع سابع وموصله مع الأهر الظهري الأيسر (الشكل 39.11)، فتحيط حلقة وعائية بالرغامى المريء وتضغط عموماً على هذه التراكيب مسببة صعوبة في التنفس والبلع.



الشكل 39.11: القوس الأهرية المضاعفة. آ. بقاء الجزء القاصي من الأهر الظهري الأيمن. ب. تشكل القوس الأهرية المضاعفة حلقة وعائية حول الرغامى والمريء.

يحدث في القوس الأهرية اليمنى انسداد في القوس الرابعة اليسرى والأهر الظهرى الأيسر ويستعاض محلها بالأوعية المناظرة لها في الجهة اليمنى. وعندما يتوضع الرباط الشرياني على الجانب الأيسر أحياناً ويمر خلف المريء فإنه قد يسبب مشاكل وشكاوى تتعلق بالبلع.

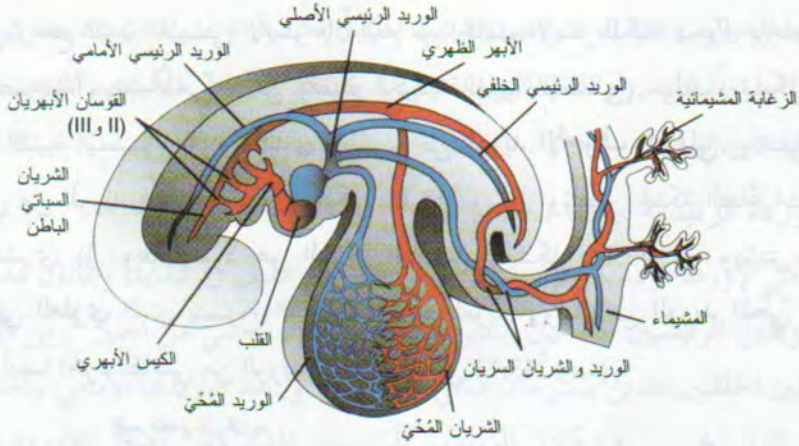
تنجم القوس الأهرية المتقطعة نتيجة انسداد القوس الأهرية الرابعة في الجانب الأيسر (الشكل 40.11 آ وب) وكثيراً ما يترافق مع منشأ شاذ للشريان تحت الترقوة الأيمن. وتبقى القناة الشريانية مفتوحة ويتزود الأهر النازل والشريانان تحت الترقوة بدم ناقص الأكسجة. أما الجذع الأهرى فهو الذي يزود الشريانيين السباتيين الأصليين بالدم.



الشكل 40.11: آ. انسداد القوس الأهرية الرابعة على اليمين واليسار وبقاء الجزء القاصي من الأهر الظهرى الأيمن. ب. حالة من القوس الأهرية المتقطعة. يزود الأهر الرأس، والشريان الرئوي بطريق القناة الشريانية إلى سائر أنحاء الجسم.

الجملة الوريدية VENOUS SYSTEM

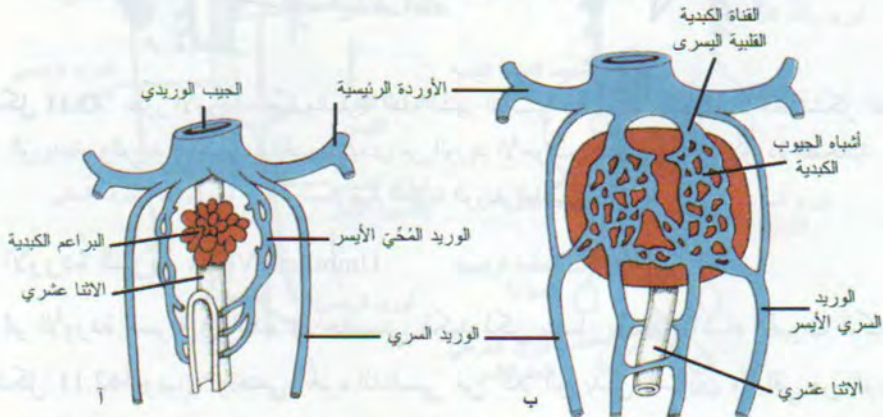
يمكن تمييز ثلاثة أزواج من الأوردة الرئيسية في الأسبوع الخامس وهي: (آ) الوريدان المحيَّان أو الوريدان السُريَّان المساريقيَّان اللذان يحملان الدم من الكيس المُحَيَّ إلى الجيوب الوريدية. (ب) الوريدان السريان، وينشآن من الزغابات المشيمية لحمل الدم المؤكسج إلى الجنين. (ج) والوريدان الرئيسيان اللذان ينزحان الدم من الجنين بصفة خاصة (الشكل 41.11).



الشكل 41.11: المكونات الرئيسية في الحملتين الشريانية والوريدية لدى جنين بطول 4 مم (في نهاية الأسبوع الرابع).

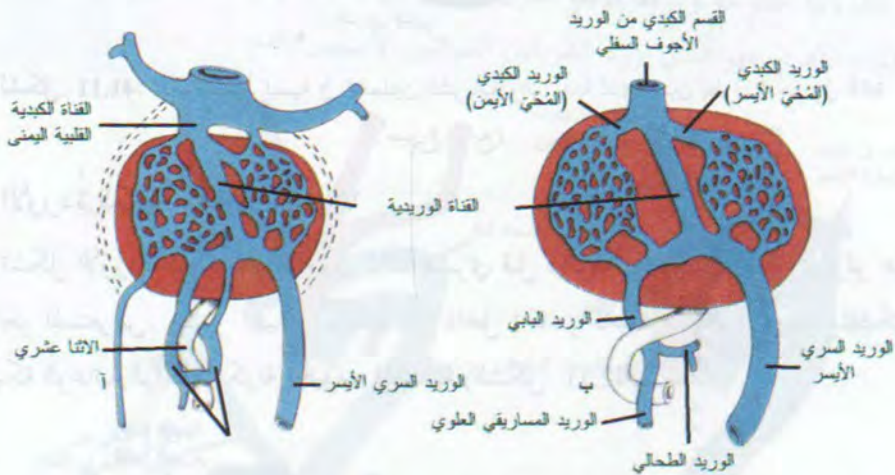
الأوردة المحيّة Vitelline Veins

تشكل الأوردة المحيّة صغيرة حول الاثنا عشري قبل دخولها إلى الجيب الوريدي وتمر عبر الحاجز المستعرض. وتنمو الحبال الكبدية إلى داخل الحاجز قاطعة مساق الأوردة وتشكل الشبكة الوعائية الواسعة مكونة الجيوب الكبدية (الشكل 42.11).



الشكل 42.11: تطور الأوردة المحيّة والسرية أثناء الأسبوع الرابع (أ) والأسبوع الخامس (ب). لاحظ الضفيرة حول الاثنا عشري، وتشكل أنبساط الجيوب الوريدية الكبدية، وبدء التحول من اليسار إلى اليمين بين الأوردة المحيّة.

ومع تراجع القرن الجبسي الأيسر فإنّ الدم من الجانب الأيسر للكبد يتحوّل باتجاه اليمين مسبباً تضخم الوريد المُحيّ الأيمن (القناة الكبدية القلبية اليمنى). وأخيراً تشكل القناة الكبدية القلبية اليمنى الجزء الكبدي القلبي من الوريد الأجوف السفلي. ويختفي الجزء الداني من الوريد المُحيّ الأيسر (الشكل 43.11 آ وب). وتتطور شبكة التفاضرات حول الاثنا عشري إلى وعاء مفرد هو الوريد البابي (الشكل 43.11 ب). ويشق الوريد المساريقي العلوي الذي ينزح الدم من العروة المعوية الأولية، من الوريد المُحيّ الأيمن. ويختفي أيضاً الجزء القاصي من الوريد المُحيّ (الشكل 43.11 آ وب).



الشكل 43.11: تطور الأوردة المُحيّة والسرية أثناء الشهر الثاني (A) والثالث (B). لاحظ تشكل القناة الوريدية، والوريد البابي، والجزء الكبدي من الوريد الأجوف السفلي. تدخل الأوردة الطحالية والمساريقية العلوية الوريد البابي.

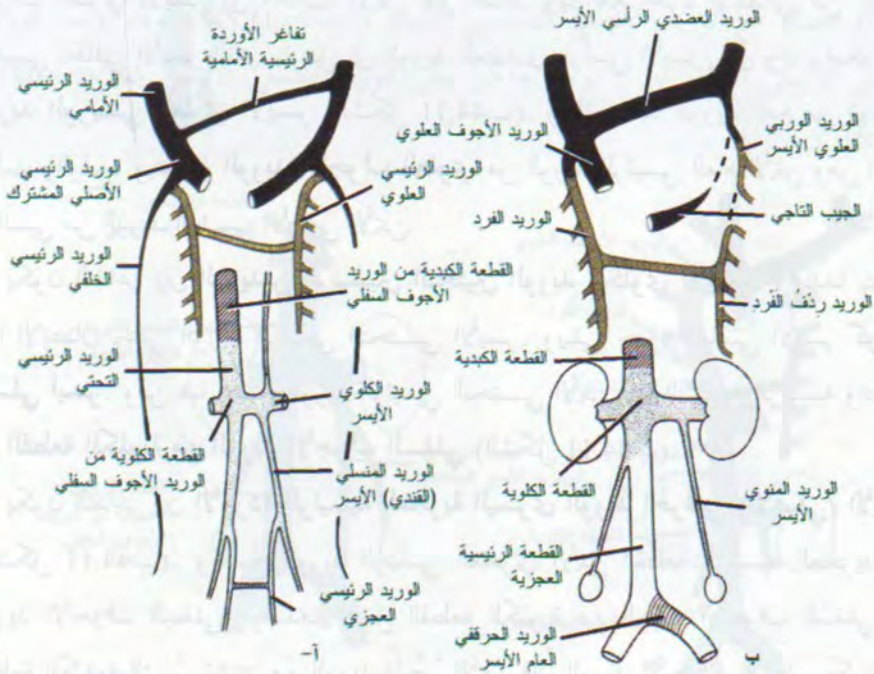
الأوردة السريّة Umbilical Veins

تمر الأوردة السرية في البدء في جانبي الكبد لكن يتصل بعضها بأشباه الجيوب الكبدية (الشكل 42.11 آ وب). ويختفي الجزء الداني من كلا الوريدين السريين والباقي من الوريد السري الأيمن، ولذلك يبقى الوريد السري الأيسر هو الوحيد الذي يحمل الدم من المشيمة إلى الكبد (الشكل 43.11). ومع زيادة الدوران المشيمي يتشكل اتصال مباشر بين الوريد السري الأيسر والقناة الكبدية القلبية اليمنى، وهي القناة الوريدية (الشكل 43.11 آ وب)،

ويتجنب (يتجاوز) هذا الوعاء الصغيرة شبه الجيبية الكبدية. ويحدث انسداد بعد الولادة في الوريد السري الأسير والقناة الوريدية، ولذا يتشكل الرباط الكبدي المدور والرباط الوريدي على التوالي.

الأوردة الرئيسية Cardinal Veins

تشكل الأوردة الرئيسية جهاز النزح الوريدي من الجنين في البداية، ويتألف هذا الجهاز من الوريدين الرئيسيين الأماميين اللذين ينزحان الجزء الرأسي من الجنين. ومن الوريدين الرئيسيين الخلفيين اللذين ينزحان الباقي من الجنين. ويتحد الوريدان الأمامي والخلفي قبل دخول القرن الجبسي فيشكلان الوريدين الرئيسيين المشتركين. تشكل الأوردة الرئيسية جهازاً متناظراً وخلال الأسبوع الرابع (الشكل 44.11أ).



الشكل 44.11: نماء الوريد الأجوف السفلي والوريد الفرد والوريد الأجوف العلوي. أ. الأسبوع السابع، يقع التفاغر بين الأوردة الرئيسية العلوية والسفلية والعجزية والأمامية. ب. تبدي الجملة الوريدية عند الولادة المكونات الثلاثة للوريد الأجوف السفلي.

ويتشكل عدد من الأوردة الإضافية في الفترة بين الأسبوع الخامس إلى السابع وهي: (آ) الأوردة الرئيسية التحتية التي تنزح رئيسياً من الكليتين. (ب) الأوردة الرئيسية العجزية التي تنزح الأطراف السفلية. (ج) الأوردة الرئيسية العلوية التي تنزح جدران الجسم بطريق الأوردة الوريدية متضمنة وظائف الأوردة الرئيسية الخلفية. (الشكل 44.11).

يتميز تكوين الجملة الوريدية الأوجفية بظهور تفاعلات بين جهتي اليسار واليمين وبهذه الطريقة يعبر الدم عبر قناة من اليسار لليمين.

يحدث التفاعل بين الأوردة الرئيسية الأمامية إلى الوريد العضدي الرأسي الأيسر (الشكل 44.11 آ وب)، وعندئذ يعبر معظم الدم الوارد من الجانب الأيسر للرأس وأعلى الطرف العلوي الأيسر إلى الجانب الأيمن عبر القناة. ويتراجع الجزء الانتهائي من الوريد الرئيسي الخلفي الأيسر الذي يدخل إلى الوريد العضدي الرأسي الأيسر، إلى وعاء صغير هو الوريد الوريبي العلوي الأيسر (الشكل 44.11 ب). ويتلقى هذا الوريد الدم من الوريين الثالث والرابع. ويتكون الوريد الأجوف العلوي من الوريد الرئيسي العام الأيمن ومن الجزء الدائسي من الوريد الرئيسي الأمامي الأيمن.

يكون التفاعل بين الوريدين الرئيسيين التحتيين الوريد الكلوي الأيسر. وعندما يتوطد هذا الاتصال يختفي الوريد الرئيسي التحتي الأيسر. ويبقى جزؤه القاصي الأيسر كوريد منسلي أيسر. ومن هنا يصبح الوريد الرئيسي التحتي الأيمن قناة النزح الرئيسية وتتطور إلى القطعة الكلوية من الوريد الأجوف السفلي (الشكل 44.11 ب).

يكون التفاعل بين الأوردة الرئيسية العجزية اليسرى الوريد الحرقفي (الأصلي) الأيسر (الشكل 44.11 ب). ويصبح الوريد الرئيسي العجزى الأيمن القطعة الرئيسية العجزية من الوريد الأجوف السفلي. وعندما تتصل القطعة الكلوية من الوريد الأجوف السفلي مع القطعة الكبدية التي تشتق من الوريد المحي الأيمن فإن الوريد الأجوف السفلي يكون قد اكتمل باشماله على القطع الكبدية والكلوية والرئيسية العجزية.

تؤدي الأوردة الرئيسية العلوية دوراً كبيراً في نزح جدار الجسم مع انسداد الجزء الرئيسي من الأوردة الرئيسية الخلفية، فتنفرغ الأوردة الوريدية اليمنى من الرابع حتى الحادي عشر

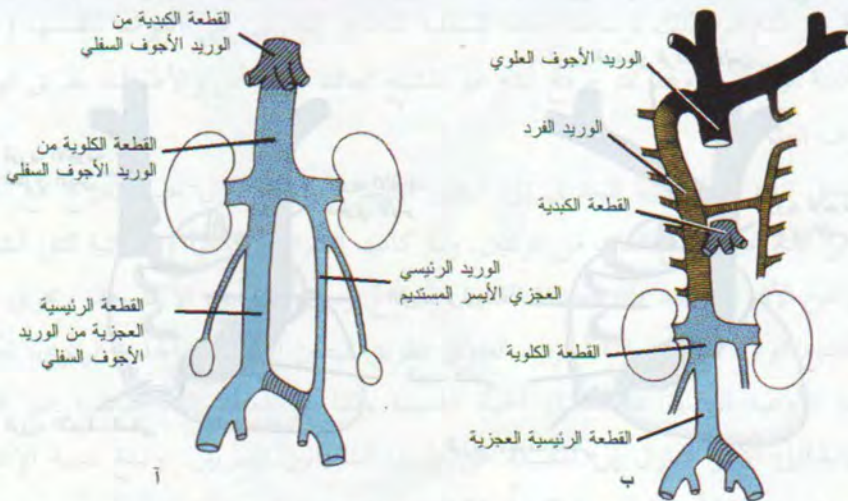
في الوريد الرئيسي العلوي الأيمن ، والذي يشكل مع جزء من الوريد الرئيسي الخلفي الوريد الفرد (الشكل 44.11). وأما في الجهة اليسرى فتدخل الأوردة الوريدية من الرابع حتى السابع إلى الوريد الرئيسي العلوي الأيسر، وعندئذ يعرف الوريد الرئيسي العلوي الأيسر بالوريد ردف الفرد والذي ينفرد في الوريد الفرد (الشكل 44.11 B).

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

عيوب الجُمْلَة الوريدية Venous System Defects

يفسر التطور المعقد في تكوين الوريد الأجوف الحقيقية بأن انحرافات هذا التكوين عن النموذج الطبيعي أمر شائع.

يحدث الوريد الأجوف السفلي المضاعف عندما يفشل الوريد الرئيسي العجزي الأيسر في إنهاء اتصاله مع الوريد الرئيسي التحتي الأيسر (الشكل 45.11 أ). وقد يوجد الوريد الحرقفي الأصلي الأيسر أو لا يوجد ولكن يبقى الوريد المنسلي الأيسر كما في الحالات الطبيعية.

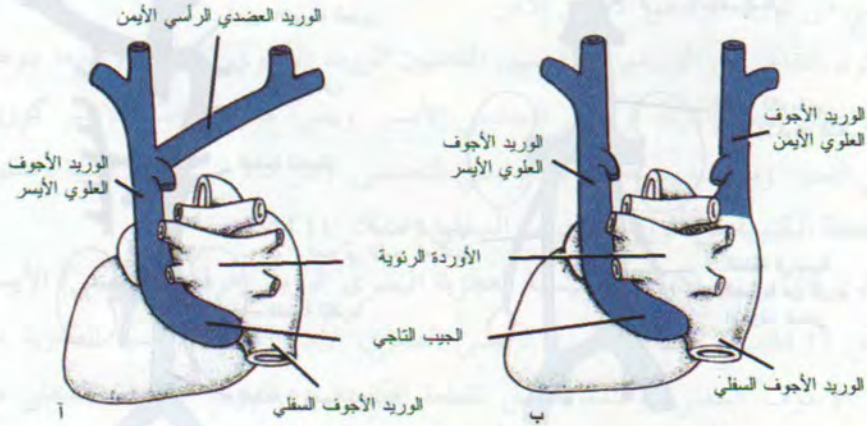


الشكل 45.11: أ. وريد أجوف سفلي مضاعف على المستوى القطني ينشأ عن الوريد الرئيسي العجزي الأيسر المستديم. ب. غياب الوريد الأجوف السفلي، يُنزعُ النصف السفلي من الجسم بواسطة الوريد الفرد الذي يدخل إلى الوريد الأجوف العلوي. وكذلك يدخل الوريد الكبدي إلى القلب في موضع الأجوف السفلي.

ويحدث غياب الوريد الأجوف السفلي عندما يفشل الوريد الرئيسي التحتي الأيمن في الاتصال مع الكبد ويتحوّل دمه مباشرة إلى الوريد الرئيسي العلوي الأيمن (الشكلان 44.11 و 45.11ب). ولذلك يصل الجريان الدموي من القسم الذنبى للجسم إلى القلب عن طريق الوريد الفرد والوريد الأجوف العلوي، ويدخل الوريد الكبدي إلى الأذينة اليمنى في مكان الوريد الأجوف السفلي. وعادةً ما يتصاحب هذا الشذوذ بتشوهات قلبية أخرى.

ينجم الوريد الأجوف العلوي الأيسر نتيجة بقاء الوريد الرئيسي الأمامي الأيسر وانسداد الوريد الرئيسي العام مع جزء من الوريد الرئيسي الأمامي في الجهة اليمنى (الشكل 46.11آ) ويمر الدم في مثل هذه الحالة من اليمين إلى اليسار بواسطة الوريد العضدي الرأسي. وينزح الوريد الأجوف العلوي الأيسر إلى الأذينة اليمنى بطريق القرن الجببي الأيسر وهو الجيب التاجي.

يتصف الوريد الأجوف العلوي المضاعف بوجود الوريد الرئيسي الأمامي الأيسر وفشل تكوين الوريد العضدي الرأسي الأيسر (الشكل 46.11ب). وينزح الوريد الرئيسي الأمامي الأيسر، وهو الأجوف العلوي الأيسر الدم إلى الأذينة اليمنى بطريق الجيب التاجي.



الشكل 46.11: آ. ينزح الوريد الأجوف العلوي الأيسر الدم إلى الأذينة اليمنى بطريق الجيب التاجي (منظر ظهري). ب. الوريد الأجوف العلوي المضاعف، وريد الاتصال (العضدي الرأسي) بين الوريدين الرئيسيين الأماميين فشل في التطور (منظر ظهري).

الدورانُ الدمويُّ قبلَ الولادةِ وبعَدها Circulation Before and After Birth

الدورانُ الجنيني FETAL CIRCULATION

يعود الدم إلى الجنين من المشيمة قبل الولادة بنسبة إشباع أكسجيني 80% وعن طريق الوريد السري. وعندما يقترب من الكبد يمر معظمه عبر القناة الوريدية مباشرة إلى الوريد الأجوف السفلي. وأما دورانه الكبدي فقصر. ثمّة كمية قليلة تدخل أشباه الجيوب الكبدية وتمتزج بالدم الوارد من الدوران البابي (الشكل 47.11). وإنّ آلية المصرة في القناة الوريدية قريباً من مدخل الوريد السري تنظم الجريان الوريدي السري عبر أشباه الجيوب الكبدية. وتغلق هذه المصرة عندما يجعل الانقباض الرحمي عودة الدم الوريدي يصل إلى درجة كبيرة لتمنع فرط الحمل القلبي.

ويدخل إلى الأذينة اليمنى بعد مساق قصير في الأجوف السفلي، حيث يختلط الدم المشيمي بالدم المنزوع الأكسجين العائد من الأطراف السفلية، وهنا يوجّه باتجاه الثقبه البيضية بواسطة صمام الأجوف السفلي ويمر معظم الدم إلى الأذينة اليسرى. وتُمنع كمية صغيرة من الدم من ذلك بواسطة الحافة السفلية للحاجز الثانوي، هي العرف المقسّم، وتبقى في الأذينة اليمنى، وهنا تمتزج مع الدم غير المشبع العائد من الرأس والأطراف بطريق الوريد الأجوف العلوي.

يدخل الدم من الأذينة اليسرى إلى البطين الأيسر والأهر النازل حيث يمتزج مع كمية قليلة من الدم غير المشبع العائد من الرئتين. ولما كانت الشرايين التاجية والسباتية تمثل الشعب الأولى من الأهر الصاعد فإنّ العضلة القلبية والدماغ تروى بدم جيد الأكسجة. ويجري الدم غير المشبع الوارد من الوريد الأجوف العلوي بطريق البطين الأيمن إلى الجذع الرئوي. تكون مقاومة الأوعية الرئوية عالية أثناء الحياة الجنينية ولذا يمر معظم الدم مباشرة عبر القناة الشريانية إلى الأهر النازل إلى المشيمة عن طريق الشريانين السريين. وتبلغ نسبة الإشباع الأكسجيني في الأوردة السرية تقريباً 58%.

يفقد الدم الوريدي السري تدريجياً محتواه العالي من الأكسجين عندما يختلط مع الدم غير المشبع أثناء مساق الدم من المشيمة إلى الأعضاء الجنينية. وقد يحدث هذا الامتزاج نظرياً في الأماكن التالية (الشكل 47.11 من V-I): في الكبد (I) بامتزاج كميات قليلة من الدم العائد

CIRCULATORY CHANGES AT BIRTH التبدلات الدورانية عند الولادة

تحدث تبدلات الجملة الوعائية عند الولادة بسبب توقف جريان الدم المشيمي وبدء التنفس الرئوي. ولما كانت القناة الشريانية تنغلق بالانكماش العضلي لجدارها فإن كمية جريان الدم عبر الأوعية الرئوية تزداد بسرعة. وهذا بدوره يرفع الضغط في الأذينة اليسرى. وينخفض في الوقت ذاته الضغط في الأذينة اليمنى بسبب انقطاع الجريان الوارد من المشيمة. وعندئذ يتقابل الحاجز الأولي مع الثانوي وتنغلق الثقبة البيضية وظيفياً.

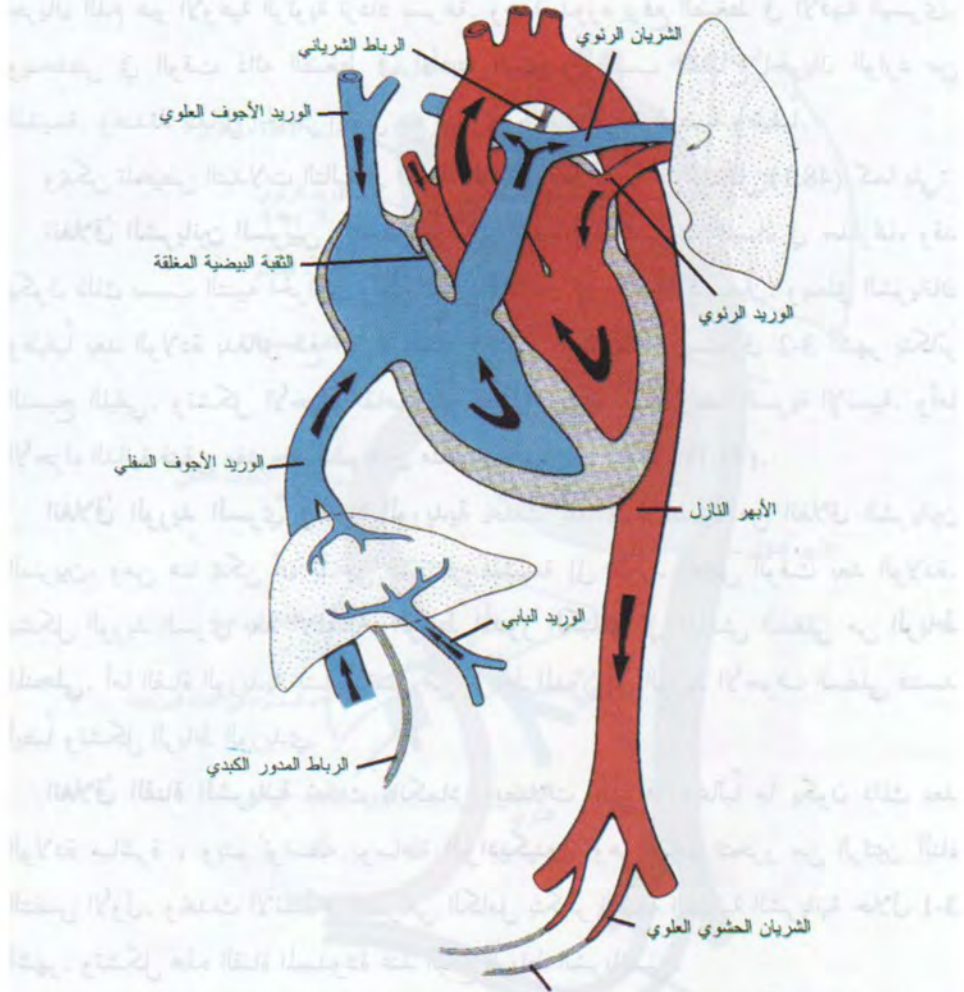
ويمكن تلخيص التبدلات التالية في الجملة الوعائية بعد الولادة (الشكل 48.11) كما يلي:
انغلاق الشريانين السريين ويتحقق بواسطة انكماش العضلات الملساء في جدارها، وقد يكون ذلك بسبب التنبيه الحراري والميكانيكي والتبدل في توتر الأكسجين. وينغلق الشريانان وظيفياً بعد الولادة بدقائق مع أن الانسداد الحقيقي للمعته قد يستغرق 2-3 أشهر بتكاثر النسيج الليفي. وتشكل الأجزاء القاصية من الشرايين السرية الأربطة السرية الإنسية. وأما الأجزاء الدانية فتبقى مفتوحة كشريانين مثنائين علويين. (الشكل 48.11).

انغلاق الوريد السري والقناة الوريدية يحدث بعد فترة قصيرة من انغلاق الشريانين السريين، ومن هنا يمكن أن يدخل الدم من المشيمة إلى الوليد لبعض الوقت بعد الولادة. يشكل الوريد السري بعد الانسداد الرباط المدور الكبدي في الهامش السفلي من الرباط المنجلي. أما القناة الوريدية التي تسير من الرباط المدور إلى الوريد الأجوف السفلي فتتسد أيضاً وتشكل الرباط الوريدي.

انغلاق القناة الشريانية يحدث بانكماش عضلات جدارها وغالباً ما يكون ذلك بعد الولادة مباشرة، ويتم بواسطة البراديكينين، وهي مادة تتحرر من الرئتين أثناء التنفس الأول. ويحدث الانسداد التشريحي الكامل بتكاثر الطبقة البطانية الشريانية خلال 1-3 أشهر. وتشكل هذه القناة المسدودة عند البالغ الرباط الشرياني.

يحدث **انغلاق الثقبة البيضية** بزيادة الضغط في الأذينة اليسرى مترافقاً مع نقص الضغط في الجانب الأيمن. ويضغط التنفس الأول الحاجز الأولي قبالة الحاجز الثانوي، ويبقى هذا الأمر على أي حال قابلاً للعكس في الأيام الأولى من الحياة. إذ يسبب صراخ الطفل حدوث

تحول جريان الدم من الجانب الأيمن إلى الأيسر وهو ما يفسر فترات الزرقة عند الولادة. يؤدي التماس الثابت في الحاجزين إلى التحامهما تدريجياً خلال السنة الأولى تقريباً في 20% من الأطفال، وقد لا يحدث الانغلاق التشريحي إطلاقاً (الثقب البيضي المفتوحة المسبارية).



الشكل 48.11: الدوران الدموي البشري بعد الولادة. لاحظ التبدلات التي تحدث كنتيجة للتنفس وانقطاع الدوران الدموي المشيمي. تشير الأسهم إلى اتجاه دوران الدم.

الجملة اللمفاوية Lymphatic System

تبدأ الجملة اللمفاوية بالتطور متأخرة بعد نماء الجهاز القلبي الوعائي فهي لا تظهر حتى الأسبوع الخامس من الحمل. وليس من الواضح منشأ الأوعية اللمفاوية لكنها قد تتشكل من اللحمية المتوسطة في الموضع أو أن تنشأ كنمو يشبه الجيب من بطانة الأوردة. وتتشكل ستة جيوب لمفاوية أولية هي: جيبان وداجيان، عند الموصل بين وريدي تحت الترقوة والرئيسي الأمامي. وجيبان حرقفيان، عند موصل الوريدين الحرقفي والرئيسيين الخلفيين. وجيب واحد خلف الصفاق، قرب جذر المساريق، وجيب واحد كبركة كيلوسية في المنطقة الظهرية من البركة خلف الصفاق.

هناك قنوات متعددة تربط الأكياس ببعضها وتنزح اللمف من الأطراف وجدار الجسم والرأس والعنق. وهناك قناتان رئيسيتان هما القناة الصدرية اليمنى واليسرى وتربط الأكياس الوداجية مع البركة الكيلوسية، ثم سرعان ما يتشكل تفاعل بسرعة بين هذه القنوات. تتطور القناة الصدرية من الجزء القاصي للقناة الصدرية اليمنى ومن التفاعلات والجزء الرأسي من القناة الصدرية اليسرى، وأما القناة اللمفاوية اليمنى فتشتق من الجزء الرأسي للقناة الصدرية اليمنى. وتحافظ كلا القناتين على اتصالهما الأصلي مع الجملة الوريدية وتصب في الموصل بين الوريد الوداجي الباطن والوريد تحت الترقوة. وتنتج التفاعلات المتعددة اختلافات كثيرة في الشكل النهائي للقناة الصدرية.

ملخص Summary

ينشأ الجهاز القلبي الوعائي إجمالاً - القلب والأوعية الدموية والخلايا الدموية من الطبقة الأديمية المتوسطة الإنتاشية. ومع أنه في اليوم 22 من التطور تبدأ هذه الجملة مزدوجة ولكن لا يلبث الأنبوبان (الشكلان 3.11 و 4.11) في تكوين الأنبوب القلبي المنحني المفرد (الشكل 6.11) والذي يتألف من أنبوب بطاني داخلي مع قشرة قلبية عضلية تحيط به. وينقسم القلب إلى أربع حجرات نموذجية خلال الأسابيع من الرابع وحتى السابع. ويتكون الحاجز في جزء منه نتيجة تطور نسيج الوسادة القلبية الداخلية في القناة الأذينية

البطينية (الوسادتين الأذينيتين البطينيتين) وفي المنطقة المخروطية الجذعية (التورمين المخروطيين الجذعيين). وبسبب أهمية هذا التوضع النسيجي الوسائدي فإن الكثير من التشوهات القلبية تتعلق بشذوذ التكوين المورفولوجي للوسائد.

إنَّ تشكّل الحاجز في الأذنية، أي الأذنية البدئية، يحدث بنزول عرف من سقف الأذنية على شكل منجل، ويبدأ بقسمة الأذنية إلى قسمين ويترك منطقة لمعية تدعى الفتحة الأولية بقصد الاتصال بين الجانبين (الشكل 14.11). وفيما بعد عندما تسد الفتحة الأولية بالتحام الحاجز الأولي مع الوسادتين القلبيتين الداخليتين تتكون الفتحة الثانوية نتيجة موت الخلايا في الحاجز الأولي. وأخيراً يتكون الحاجز الثانوي ولكن تبقى الفتحة داخل الحجاب بين الأذينيتين، وهي الثقبه البيضية. وفقط عند الولادة وعندما يزداد الضغط داخل الأذنية اليسرى ينضغط الحاجزان تجاه بعضهما وينغلق الاتصال بين الأذينيتين. وقد تتفاوت الشذوذات في الحاجز الأذيني من غياب كامل (الشكل 19.11) إلى فتحة صغيرة تعرف باسم الفتحة المسبارية للثقبه البيضية.

نشوء الحاجز في القناة الأذينية البطينية، ثمّة أربع وسائد تحيط بالقناة الأذينية البطينية. ويقسم التحام الوسادتين المتقابلتين العلوية والسفلية الفتحة إلى قناتين أذنية بطينية يمسى ويسرى ثم يصبح نسيج الوسادة ليفياً ويشكل الصمام المترالي (ثنائي الشرفة) في الجهة اليسرى، والصمام الثلاثي الشرف في الجهة اليمنى (الشكل 7.11). وإن بقاء القناة الأذينية البطينية (المشتركة) (الشكل 20.11)، والانقسام الشاذ للقناة هي (الشكل 21.11) عيوب معروفة جيداً.

نشوء الحاجز بين البطينين يتألف الحاجز بين البطينين من جزء عضلي ثخين وجزء غشائي رقيق (الشكل 25.11) ويتكون مما يلي: (آ) الوسادة القلبية الداخلية السفلية الأذينية البطينية (ب) التورم المخروطي الأيمن (ج) التورم المخروطي الأيسر (الشكل 23.11)، وتفشل هذه المكونات في كثير من الحالات في الالتحام مؤدية إلى ثقبه مفتوحة بين البطينين. ومع أن هذا الشذوذ قد يكون معزولاً، لكنه من الشائع أن يترافق بعيوب معاوضة (الشكلان 28.11 و 29.11).

نشوء الحاجز في البصلة تنقسم البصلة إلى ما يلي: (آ) الجذع (جذع الأهر والرئوي)

(ب) المخروط (جهاز مخرج جذع الأهر والرئوي). (ج) الجزء الترابقي من البطين الأيمن، وتنقسم كذلك منطقة الجذع بحاجز حلزوني أهرري رئوي إلى الشريانين الرئيسيين (الشكل 22.11). ويقسم التورمان المخروطيان جهاز مخرج القناتين الأهرية والرئوية، بواسطة نسيج من الوسادة القلبية الداخلية تقوم بسد الثقب بين البطينين (الشكل 23.11). وثمة الكثير من الشذوذات الوعائية كتبدل مواضع الأوعية الكبيرة والرتق الصمامي الرئوي التي تنجم عن الانقسام الشاذ للمنطقة المخروطية الجذعية، وقد تشمل خلايا العرف العصبي التي تسهم في تكوين الحاجز في المنطقة المخروطية الجذعية.

تتوضع الأقواس الأهرية في كل قوس من الأقواس البلعومية الخمسة (الشكل 35.11)، وإن المشتقات الأربعة الهامة من جملة القوس الأهرية الأصلية هي: (آ) الشريانان السباتيان (القوسان الثالثان) (ب) قوس الأهر (القوس الأهرية الرابعة اليسرى)، (ج) الشريان الرئوي (القوس الأهرية السادسة، والتي تتصل بالأهر أثناء الحياة الجنينية من خلال القناة الشريانية). (د) الشريان تحت الترقوة الأيمن الذي يتكون بواسطة القوس الأهرية الرابعة اليمنى، وهو الجزء القاصي من الأهر الظهري الأيمن، والشريان بين القطع البيني السابع (الشكل 35.11 ب). وتشمل أشيع شذوذات القوس الأهرية الوعائية: (آ) القناة الشريانية المفتوحة وتضييق الأهر (الشكل 37.11) (ب) بقاء القوس الأهرية اليمنى وشذوذ الشريان تحت الترقوة الأيمن (الشكلان 38.11 و 39.11) ويسبب كلاهما شكوى تنفسية وشكوى في البلع.

تغذي الشرايين المُحيّة في البدء الجيب المُحيّ لكنها تكون فيما بعد الشرايين الحشويّ والمساريقي العلوي والمساريقي السفلي. والتي تغذي على التوالي المعى الأمامي والمتوسط والخلفي.

ينشا زوج الشريانين السريين من الشريانين الحرقفيين العامين. ويحدث انسداد الأجزاء القاصية من هذين الشريانين بعد الولادة ليتكون الرباطان السريان الناصفان بينما تبقى الأجزاء الدانية لتشكل الشريانين الحرقفيين الباطنين والمثانيين.

الجملة الوريدية: يمكن تمييز ثلاث مجموعات هي: (آ) الجملة المُحيّة التي تتطور إلى الجملة البابية (ب) الجملة الرئيسية والتي تكون الجهاز الأجوفي. (ج) الجملة السرية

والتي تختفي بعد الولادة. وتتميز الجملة الأجوافية المتضاعفة بكثير من الشذوذات كالأجوف العلوي المضاعف، والأجوف السفلي المضاعف والوريد الأجوف العلوي الأيسر. (الشكل 46.11).

التبدلات عند الولادة يزود الدوران المشيمي الجنين بالأكسجين أثناء الحياة قبل الولادة، ولكن تتولى الرئتان بعد الولادة عملية التبادل الغازي. وتحدث التبدلات التالية في الجهاز الدوراني بعد الولادة والأشهر الأولى بعدها: (آ) انغلاق القناة الشريانية (ب) انغلاق الثقبه البيضيه (ج) انغلاق الوريد السري والقناة الوريدية وتبقى كرباط كبدي مدور ورباط وريدي. (د) يشكل الشريانان السريان الرباطين السرين الإنسيين.

الجهاز اللمفاوي ينشأ الجهاز اللمفاوي متأخراً عن الجهاز القلبي الوعائي ناشئاً عن خمسة جيوب هي: جيبان وداجيان وجيبان حرقفيان وجيب خلف الصفاق. بالإضافة إلى بركة كيلوسية. وتصل عدة قنوات بين هذه الجيوب وتخدم في نزح المناطق الأخرى. وأخيراً تتشكل القناة الصدرية من تفاغر القنوات الصدرية اليمنى واليسرى والجزء القاصي من القناة الصدرية اليمنى والجزء الرأسي من القناة الصدرية. وتنشأ القناة اللمفاوية اليمنى من الجزء الرأسي للقناة الصدرية اليمنى.

مشاكل للحل

1. أظهر التخطيط الصدوي قبل الولادة لدى امرأة عمرها 35 عاماً أثناء حملها في الأسبوع 12 وجود شذوذ في قلب الجنين على الصورة. وبدلاً من وجود أربع حجرات وظهور منظر التصالب النموذجي تبين غياب جزء تماماً تحت قطعة التصالب. فما التراكيب التي تؤلف التصالب؟ وما العيب الذي يمكن أن يصاب به هذا الطفل؟
2. ولد طفل ولديه عيب قحضي وجهي مع تبدل مواضع الأوعية الكبيرة. فما جمهرة الخلايا التي يمكن أن تلعب دوراً في الشذوذين معاً؟ وما نمط الأذية التي يمكنها أن تسبب هذا التأثير؟
3. ما نمط النسيج الهام والخرج لتقسيم القلب إلى أربع حجرات وجهاز المنخرج إلى قناتين أمهرية ورئوية؟

4. مريض يشكو من عسرة بلع، فما الشذوذ الوعائي أو الشذوذات التي يمكنها أن تسبب مثل هذه الشكوى؟ وما منشؤها الجنيني؟

قراءات مقترحة

- Adkins RB, et al.: Dysphagia associated with aortic arch anomaly in adults. *Am Surg* 52:238, 1986.
- Basson CT, et al.: Mutations in human *TBX5* cause limb and cardiac malformation in Holt-Oram syndrome. *Nat Genet* 15:30, 1997.
- Bruyer HJ, Kargas SA, Levy JM: The causes and underlying developmental mechanisms of congenital cardiovascular malformation: a critical review. *Am J Med Genet* 3:411, 1987.
- Clark EB: Cardiac embryology: its relevance to congenital heart disease. *Am J Dis Child* 140:41, 1986.
- Coffin D, Poole TJ: Embryonic vascular development: immunohistochemical identification of the origin and subsequent morphogenesis of the major vessel primordia of quail embryos. *Development* 102:735, 1988.
- Fishman MC, Chien KR: Fashioning the vertebrate heart: earliest embryonic decisions. *Development* 124:2099, 1997.
- Harvey RP: *NK-2* homeobox genes and heart development. *Dev Biol* 178:203, 1996.
- Hirakow R: Development of the cardiac blood vessels in staged human embryos. *Acta Anat* 115:220, 1983.
- Ho E, Shimada Y: Formation of the epicardium studied with the scanning electron microscope. *Dev Biol* 66:579, 1978.
- Jiang X, Rowitch DH, Soriano P, McMahon AP, Sucov HM: Fate of the mammalian neural crest. *Development* 127:1607, 2000.
- Kirklin JW, et al.: Complete transposition of the great arteries: treatment in the current era. *Pediatr Clin North Am* 37:171, 1990.
- Li QY, et al.: Holt-Oram syndrome is caused by mutations in *TBX5*, a member of the *Brachyury* (*T*) gene family. *Nat Genet* 15:21, 1997.
- Manasek FJ, Burnside MB, Waterman RE: Myocardial cell shape change as a mechanism of embryonic heart looping. *Dev Biol* 29:349, 1972.
- Marvin MJ, DiRocco GD, Gardiner A, Bush SA, Lassar AB: Inhibition of Wnt activity induces heart formation from posterior mesoderm. *Genes Dev* 15:316, 2001.
- Noden DM: Origins and assembly of avian embryonic blood vessels. *Ann N Y Acad Sci* 588:236, 1990.
- Schott JJ, et al.: Congenital heart disease caused by mutations in the transcription factor *NKX2-5*. *Science* 281:108, 1998.
- Skandalakis JE, Gray SW: *Embryology for Surgeons: The Embryological Basis for the Treatment of Congenital Anomalies*. 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994.
- Waldo K, Miyagawa-Tomita S, Kumiski D, Kirby ML: Cardiac neural crest cells provide new insight into septation of the cardiac outflow tract: aortic sac to ventricular septal closure. *Dev Biol* 196:129, 1998.

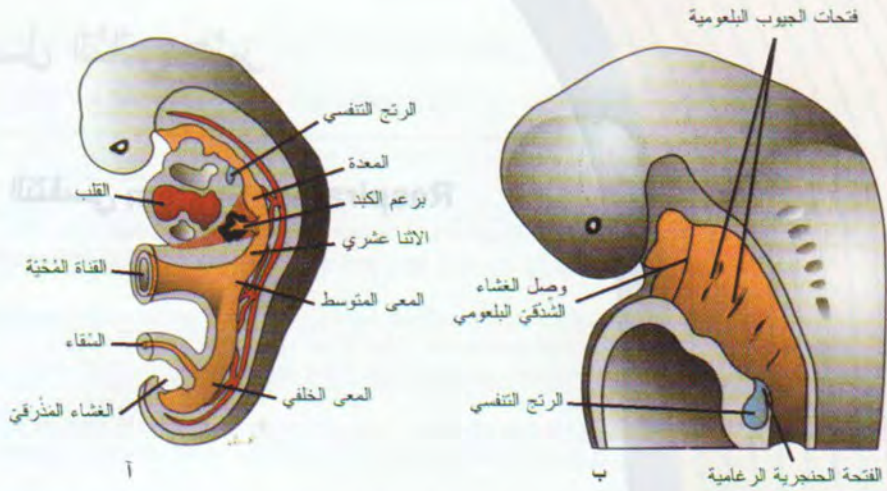
الجهاز التنفسي Respiratory System

تشكل البراعم الرئوية

Formation of the Lung Buds

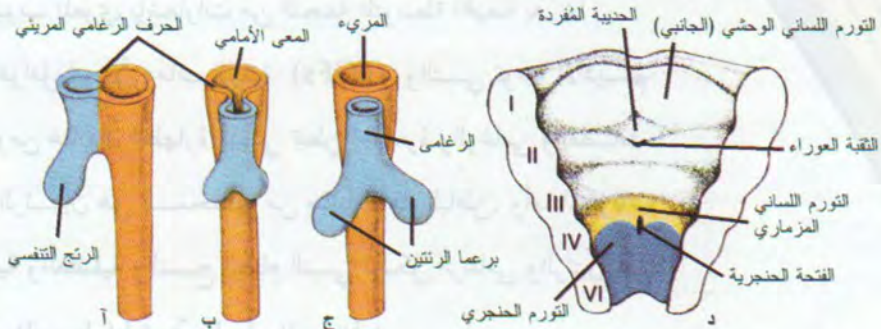
يظهر الرئج التنفسي (البرعم الرئوي) كنمو خارجي من الجدار البطني للمعى الأمامي عندما يصبح عمر الجنين أربعة أسابيع تقريباً (الشكل 1.12). ويتحدد موضع مكان البرعم على طول الأنبوب المعوي بإشعارات من اللحمية المتوسطة المحيطة به. بما في ذلك عوامل نمو الأرومات الليفية (FGFs) والتي توجه الأديم الباطن. ومن هنا فإن الظهارة التي تبطن الحنجرة والرغامى والقصبات وكذلك الرئتين هي بمحملها من منشأ الأدم الباطن. وأما المكونات الغضروفية والعضلية والنسيج الضام التي تشكل الرغامى والرئتين فتشتق من الأدم المتوسط الحشوي المحيطة بالمعى الأمامي.

يكون البرعم الرئوي باتصال مفتوح مع المعى الأمامي في البدء (الشكل 2.12). وعلى أي حال، عندما يتوسع الرئج ذنباً هناك حيدان طولانيان هما الحيد الرغامى والحيد المريئي، يعزلانه عن المعى الأمامي (الشكل



الشكل 1.12: أ. جنين بعمر 25 يوماً من الحمل، يظهر علاقة الرجح التنفسي بالقلب والمعدة والكبد. ب. مقطع سهمي عبر النهاية الرأسية لجنين بعمر 5 أسابيع يظهر فتحات الجيوب البلعومية والفتحة الحنجرية الرغامية.

2.12). فيما بعد عندما يلتحم الحيدان ليشكلا الحاجز الرغامى المريثي ينقسم المعى الأمامي إلى جزء ظهري هو المريء والجزء البطنى ويتمثل بالرغامى والبرعمين الرئويين (الشكل 2.12 ب وج)، وتحافظ البداءة التنفسية على اتصالها بالبلعوم عبر الفتحة الحنجرية (الشكل 2.12 د).



الشكل 2.12: أ وب وج. مراحل متتالية في نماء الرجح التنفسي يظهر الحروف الرغامية المريثية وتشكل الحاجز، وانشطار المعى الأمامي إلى مريء ورغامى وبرعم رئوي. د. الجزء البطنى من البلعوم يظهر الفتحة الحنجرية والتورم المحيط بها.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

ثمة شذوذات في المناطق المريئية والرغامية تحدث بسبب شذوذ انقسامها بالحاجز الرغامى المريئي وتؤدي إلى الرتق المريئي مع النواسير الرغامية المريئية أو بدونها (TEFs). وتحدث هذه العيوب في حوالي 3000/1 ولادة، مؤدية في 90% من الحالات إلى انتهاء المريء في الجزء العلوي منه بجيب أعمى وتشكل القطعة السفلية منه ناسوراً مع الرغامى (الشكل 3.12آ). يحدث الرتق المريئي المعزول (الشكل 3.12ب) والنمط H من الناسور المريئي الرغامى بدون رتق مريئي (الشكل 3.12ج) بنسبة 4% من هذه العيوب لكل منها. وأما الأشكال الأخرى (الشكل 3.12هـ و د) فتحدث بنسبة 1% من هذه العيوب. وتتصاحب هذه الشذوذات بعيوب ولادية أخرى بما في ذلك الشذوذات القلبية التي تحدث في 33%



الشكل 3.12: أشكال مختلفة من الرتق المريئي أو النواسير الرغامية المريئية أو كليهما. آ. الشذوذ الأشيع (90% من الحالات)، وتكون النهاية العلوية من المريء منتهية بجيب مغلق، وتشكل القطعة السفلية منه ناسوراً مع الرغامى. ب. رتق مريئي معزول (4% من الحالات) ج. الناسور الرغامى المريئي من النمط H (4% من الحالات)، د وهـ. أشكال أخرى (1% من الحالات لكل منهما).

من هذه الحالات. وتعدُّ النواسير الرغامية المريئية في هذا المجال مكوناً في مجموعة VACTERL (حيث V شذوذات فقرية، A رتق شرجي، C عيوب قلبية، T النواسير الرغامية المريئية، E الرتق المريئي، R الشذوذات الكلوية، L العيوب الطرفية) وهي مجموعة عيوب ذات أسباب غير معروفة لكنها تحدث بمعدل أكثر تواتراً من معدل وقوعها مفردة وبالمصادفة.

ويعدُّ موه السلي من مضاعفات بعض حالات النواسير الرغامية المريئية التي لا يمر فيها السائل السليوي إلى المعدة والأمعاء. وكذلك قد تمر بعض محتويات المعدة والسائل السليوي داخلية إلى الرغامى عبر الناسور مسببة أشكالاً مختلفة من الالتهابات الرئوية.

الحنجرة Larynx

تنشأ البطانة الداخلية للحنجرة من الأديم الباطن، ولكن تنشأ العضاريات والعضلات من اللحمية المتوسطة من القوسين البلعوميين الرابع والسادس. وتتغير الفتحة الحنجرية بمظهرها من شق سهمي إلى فتحة بشكل حرف T نتيجة التكاثر السريع لهذه اللحمية، (الشكل 4.12آ)، وبعد ذلك عندما تتحول اللحمية المتوسطة إلى العضاريات الدرقية والحلقية والطرجهالية فإن شكل الفوهة الحنجرية يمكن تمييزه كما هو عند البالغين. (الشكل 4.12ب).

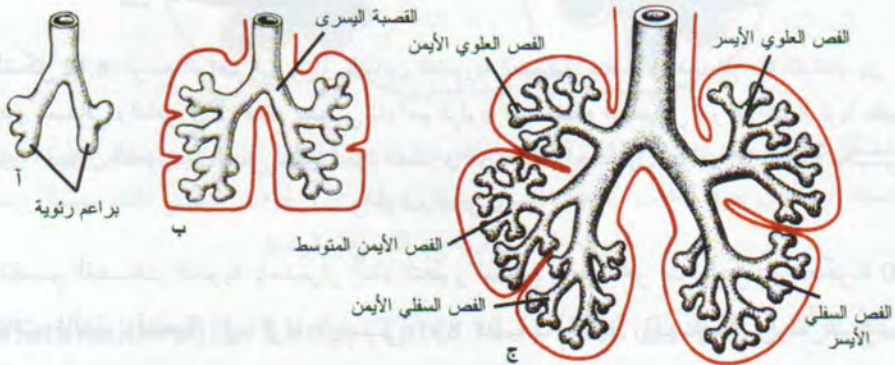


الشكل 4.12: الفتحة الحنجرية والثورم المحيط في مراحل متتالية من التطور آ. بعمر 6 أسابيع ب. 12 أسبوعاً.

وتتكاثر الظهارة الخنجرية بسرعة مؤدية في زمن تشكل الغضاريف إلى انغلاق مؤقت للمعة، ثم تتشكل بعد ذلك فجوات ويعاد تشكل قنوات مكونة رديين جانبيين هما البطينان الخنجريان. ويرتبط الرديان بشيتين من النسيج تتمايز إلى حبال صوتية كاذبة وحقيقية. ولما كانت المجموعات الخنجرية تشتق من اللحمية المتوسطة للقوسين البلعوميين الرابع والسادس فإن جميع العضلات الخنجرية تتعصب بشعب من العصب القحفي العاشر أو العصب المبهم. ويعصب العصبُ الخنجري العلوي مشتقات القوس البلعومي الرابع. بينما يعصب العصب الخنجري الرابع مشتقات القوس البلعومي السادس. (للمزيد من التفاصيل حول الغضاريف الخنجرية انظر الفصل 15).

الرغامى والقصبَات والرئتان Trachea, Bronchi, and Lungs

أثناء انفصال البرعم الرئوي عن المعى الأمامي فإنه يشكل الرغامى وجيبين جانبيين هما برعما القصبتين (الشكل 2.12 ب وج). ويكبر في بداية الأسبوع الخامس كلا البرعمين ليشكل القصبية الأساسية اليمنى واليسرى. وتشكل اليمنى فيما بعد ثلاث قصبات ثانوية، وتشكل اليسرى قصبتين (الشكل 5.12 آ) مما ينذر بتشكل ثلاثة فصوص رئوية في الأيمن وفصين في الأيسر (الشكل 5.12 ب وج).



الشكل 5.12: مراحل نماء الرغامى والرئتين: آ. 5 أسابيع ب. 6 أسابيع

ويمتد برعما الرئتين إلى جوف الجسم مع النمو التالي في الاتجاهين الذنبسي والجانبسي

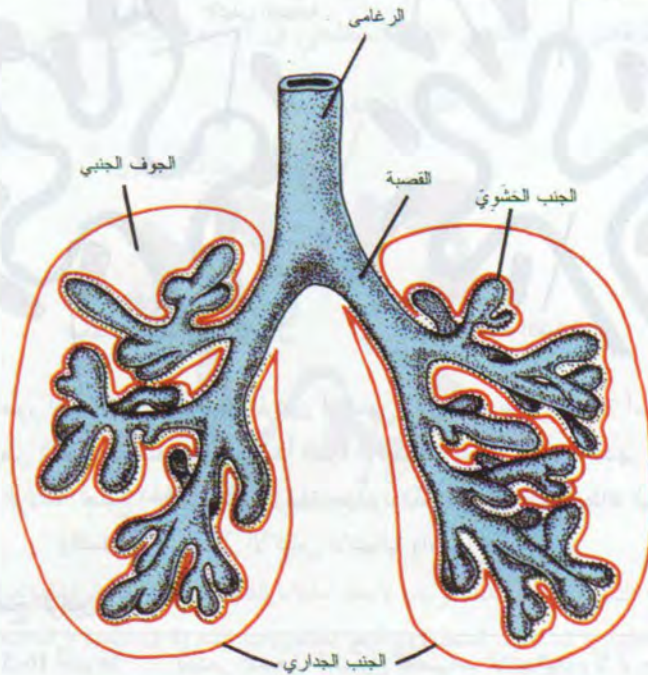
(الشكل 6.12). ويضيق حيزا الرئتين والقناتان التامورية الصفاقية. وتوضعان على جانبي المعى الأمامي (الشكل 4.10) ثم تمتلئ تدريجياً بالبراعم الرئوية الممتدة. وأخيراً تفصل الثنيتان الجنبية الصفاقية والجنبية التامورية القناتين الصفاقيتين التاموريتين عن الجوفين الصفاقي والتاموري على التوالي ويشكل الحيزان المتبقيان الجوفين الجنبيين الأولين (انظر الفصل 10). ويتطور الأديم المتوسط الذي يغلف السطح الخارجي للرئتين ليصبح طبقة الجنب الحشوية. وأما طبقة الأديم المتوسط الجسدية فتكسو جدار الجسم من داخله لتصبح طبقة الجنب الجدارية (الشكل 6.12آ). وإنَّ الحيزَ الواقع بين الطبقة الجدارية والحشوية هو الجوف الجنبى (الشكل 7.12).



الشكل 6.12: توسع البراعم الرئوية إلى القناتين التامورية الصفاقية. تتصل في هذه المرحلة القناتان بين الجوفين الصفاقي والتاموري آ. منظر بطني للبراعم الرئوية ب. مقطع مستعرض عبر البراعم الرئوية يظهر الثنيتين الجنبيتين التاموريتين التي تقسم الجزء الصدري من جوف الجسم إلى جوفين هما الجوف الجنبى والجوف التاموري.

تنقسم القصبات الثانوية باستمرار أثناء التطور المتقدم وعلى نحو متكرر وثنائي مكونة 10 قصبات ثالثة (قطعية) في الرئة اليمنى، و 8 قصبات ثالثة (قطعية) في الرئة اليسرى. مشكلة القطع القصبية الرئوية في رئة البالغ. ويتكون في نهاية الشهر السادس حوالي 17 جيلاً من التقسم الفرعي. وعلى أي حال، وقبل أن تبلغ الشجرة القصبية شكلها النهائي تحدث ستة انقسامات بعد الولادة. ويتنظم التفرع بواسطة التأثيرات اللحمية المتوسطة - الظهارية

فيما بين الأديم الباطن للبراعم الرئوية والأديم المتوسط الحشوي الذي يحيط بها. وتشمل الإشعاعات بالتفرع والتي تنشأ من الأديم المتوسط أعضاء من عائلة عوامل نمو الأرومات الليفية (FGF). وتوجه الرئتان أكثر فأكثر بالاتجاه الذنبى ليصبح تفرع الرغامى مقابل الفقرة الظهرية (الصدرية) الرابعة عند الولادة وأثناء حدوث جميع هذه التقسيمات الفرعية الجديدة ومع تطور الشجرة القصيبية.

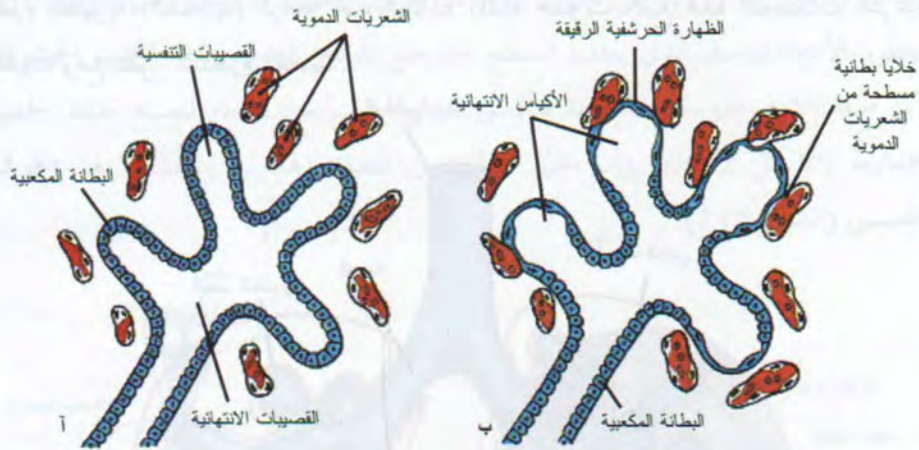


الشكل 7.12: حالما تنفصل القناتان التاموريتان الصفاقيتان عن الجوفين التاموري والصفاقي على التوالي تتمدد الرئتان في جوف الجنب. لاحظ الجنب الحشوي والجداري والجوف الجنبى المحدد بينهما. ويمتد الجنب الحشوي فيما بين الفصوص الرئوية.

نضج الرئتين (الجدول 12.1) Maturation of the Lungs (Table 12.1)

تنقسم القصيبات باستمرار إلى قنويات أكثر صغراً حتى الشهر السابع قبل الولادة (الطور القنيوي) (الشكل 8.12). وتزداد التوعية على نحو ثابت. ويصبح التنفس ممكناً عندما تتغير بعض خلايا القصيبات التنفسية المكعبية إلى خلايا رقيقة ومسطحة (الشكل 8.12 ب).

وتترافق هذه الخلايا صميمياً بشعريات دموية ولمفاوية متعددة وتعرف الأحياز المحيطة بها بالأكياس الانتهائية أو الأسناخ الأولية. وتوجد أثناء الشهر السابع أعداد كافية من الشعريات لضمان التبادل الغازي الكافي ويصبح الطفل الخديج (المبتسر) قادراً على الحياة والبقاء.



الشكل 8.12: التطور المستولوجي والوظيفي للرتين آ. تنتهي الفترة القنوية من 26.16 أسبوعاً، لاحظ أن الخلايا المكعبية تبطن القصيبات التنفسية. ب. تبدأ الفترة الكيسية الانتهائية في نهاية الشهر السادس وبداية الشهر السابع قبل الولادة. تصبح الخلايا المكعبية رقيقة جداً وترتبط على نحو وثيق ببطانة الشعريات الدموية واللمفاوية أو تشكل الأكياس الانتهائية (الأسناخ الأولية).

الجدول 1.12: نضج الرتين

| | | |
|-----------------------|-------------------------|--|
| الفترة الغدية الكاذبة | 16-5 أسبوعاً | يستمر التشعب لتشكيل القصيبات الانتهائية، ولا توجد قصيبات أو أسناخ. |
| الفترة القنوية | 26-16 أسبوعاً | تنقسم كل قصيبة انتهائية إلى قصيبتين تنفستين أو أكثر، والتي تنقسم بدورها إلى 3-6 قنوات سنخية. |
| فترة الكيس الانتهائي | 26 أسبوعاً وحتى الولادة | تشكل الأكياس الانتهائية (الأسناخ الأولية) وتوطد الشعريات التماس الصميمي. |
| الفترة السنخية | 8 أشهر حتى الطفولة | تمتلك الأسناخ الناضجة ثماسات متطورة تماماً من الشعريات الظهارية البطانة. |

ويزداد عدد الأكياس الانتهائية بثبات أثناء الشهرين الأخيرين قبل الولادة ولعدة سنوات بعد ذلك. وبالإضافة إلى ذلك فإن الخلايا التي تبطن الأكياس وتعرف باسم الخلايا

الظهارية السنخية من النمط الأول تصبح أرقّ وتحيط بالشعريات المتبارزة في الأكياس الانتهازية (الشكل 9.12). يشكل هذا الاتصال الصميمي بين الخلايا الظهارية والبطانية الحائل الدموي-الهوائي. ولا يوجد سنخ ناضج قبل الولادة. وبالإضافة إلى الخلايا البطانية والخلايا الظهارية السنخية المسطحة يتطور نط خلوي آخر في نهاية الشهر السادس وهي الخلايا الظهارية السنخية من النمط II. وهي التي تنتج السورفاكتانت Surfactant كسائل غني بالفوسفوليبيدات قادر على خفض التوتر السطحي في الوجه السنخي الهوائي.



الشكل 9.12: النسيج الرئوي عند الوليد، لاحظ الخلايا الظهارية الحرشقية الرقيقة (تعرف أيضاً بالخلايا الظهارية السنخية، النمط I) وتحيط بالشعريات المتبارزة في الأسناخ الناضجة.

تكون قبل الولادة الرئتان ممتلئتين بسائل يحتوي على تركيز عالٍ من الكلوريد، وعلى قليل من البروتين وبعض المخاط من الغدد القصبية، السورفاكتانت Surfactant من الخلايا الظهارية السنخية (نمط II). ويزداد مقدار السورفاكتانت Surfactant في السائل ولاسيما أثناء الأسبوعين الأخيرين قبل الولادة.

تبدأ الحركات التنفسية الجنينية قبل الولادة وتسبب شفط السائل السَّلَوِيّ. وإنّ هذه الحركات هامة لتنبيه تطور الرئتين وتكييف حالة العضلات التنفسية. وعندما يبدأ التنفس أثناء الولادة فإنّ معظم سوائل الرئة تمتص بسرعة بواسطة الشعريات الدموية والمفوية، ومن المحتمل قذف كمية قليلة منها عن طريق الرغامى والقصبات أثناء الولادة. وعندما يرتشف

السائل من الأكياس السنخية يبقى السورفاكتانت مترسباً كطبقة رقيقة فسفوليبيدية على الأغشية الخلوية السنخية. ومع دخول الهواء إلى السنخ مع النفس الأول تمنع طبقة السورفاكتانت Surfactant تطور حدوث وجيئة هوائية مائية (دم) ذات توتر سطحي عالٍ. وبدون طبقة السورفاكتانت Surfactant الدهنية سينخمس السنخ أثناء الزفير (الانخماص). تسحب الحركات التنفسية بعد الولادة الهواء إلى داخل الرئتين اللتين تتمددان وتملآن الجوف الجنيني. ومع أن الأسناخ تزداد حجماً إلا أن نمو الرئتين بعد الولادة ينجم أساساً عن زيادة عدد القصيبات والأسناخ الرئوية التنفسية. ويقدر بأن سُدُس عدد الأسناخ عند البالغ تكون موجودة عند الولادة وأما باقي الأسناخ فتتشكل أثناء أول عشر سنوات بعد الولادة نتيجة استمرار تشكل أسناخ أولية جديدة.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

إن السورفاكتانت Surfactant هام على نحو خاص لبقيا الطفل المبتسر (الخديج). فعندما يكون السورفاكتانت Surfactant غير كافٍ فإن توتر سطح الغشاء بين الهواء والماء (الدم) يصبح مرتفعاً فيسبب اختطاراً كبيراً لانخماص الأسناخ أثناء الزفير. وكنتيجه لذلك تتطور حالة متلازمة RDS الضائقة التنفسية، وهو سبب شائع لموت الأطفال المبتسرين، تحتوي الأسناخ المنخمصة جزئياً في هذه الحالات على سائل ذي محتوى بروتيني عالٍ كالأغشية الهيالينية الكثيرة والأجسام الصفائحية التي قد تكون مشتقة من طبقة السورفاكتانت Surfactant. تعدُّ متلازمة الضائقة التنفسية المعروفة أيضاً باسم داء الأغشية الهيالينية مسؤولة عن 20% من وفيات الولدان. وإن تطور التصنيع الحديث لمادة السورفاكتانت Surfactant ومعالجة الخدج (المبتسرين) بالقشرانيات السكرية (الجليكو كورتيكويدات) لتحريض إنتاج السورفاكتانت Surfactant قد أنقص نسبة الوفيات المترافقة بمتلازمة الضائقة التنفسية وسمح ببقيا بعض الأطفال الذين يولدون في سن 5.5 شهراً من الحمل.

ومع أن الكثير من شذوذات الرئة والشجرة القصية قد وصفت (كالرغامي ذات النهاية العمياء مع غياب الرئتين وعدم تخلق إحدى الرئتين) فإن معظم هذه الشذوذات الكبيرة نادر. والأشيع حدوث شذوذات تقسم القصبات، ويسبب بعضها فرط تعدد الفصيصات. ولهذه

الاختلافات في الشجرة القصبية أثر وظيفي قليل الأهمية لكنها قد تسبب صعوبات غير متوقعة أثناء التنظير القصبي.

والأكثر إثارة هي حالة انتباز الفصوص الرئوية التي تنشأ عن الرغامي أو المريء. ويعتقد بأن هذه الفصوص تتشكل من البراعم التنفسية الإضافية من المعى الأمامي وتنشأ بطريقة مستقلة عن الجهاز التنفسي الرئيسي.

وأهم الحالات السريرية هي أكياس الرئة الخلقية، التي تتشكل بتوسع القصيبات الانتهازية أو القصيبات الأكبر منها. وقد تكون هذه الكيسات صغيرة ومتعددة تعطي الرئة منظر عش النحل في الصورة الشعاعية البسيطة، وقد تكون محددة بكيسة واحدة أو أكثر من واحدة كبيرة. وعادةً ما يكون نزح التراكيب الكيسية الرئوية ضعيفاً وكثيراً ما تسبب العدوى المزمنة.

ملخص Summary

إنَّ الجهاز التنفسي هو نمو خارجي للجدار البطني من المعى الأمامي، وتنشأ ظاهرة السنجرة والرغامي والقصبات والأسناخ من الأديم الباطن. بينما تنشأ التراكيب الغضروفية والعضلية والنسيج الضام من الأديم المتوسط. يفصل الحاجز الرغامي المريئي في الأسبوع الرابع من التطور الرغامي عن المعى الأمامي مما يقسم المعى الأمامي إلى برعم رئوي أمامياً ومريئياً خلفياً. ويستمر الاتصال بين الاثنين عبر السنجرة التي تتشكل من نسيج من القوسين البلعوميين الرابع والسادس. ويتطور البرعم الرئوي إلى قصبتين. وتشكل اليمنى منها ثلاث قصيبات ثانوية وثلاث فصوص، بينما تشكل اليسرى قصبتين ثانويتين وفصين. وإنَّ التجزئة الخاطئة للمعى الأمامي بواسطة الحاجز الرغامي المريئي تسبب الرق المريئي والنواسير الرغامية المريئية (الشكل 3.12).

وبعد التطور الغدي الكاذب (الأسبوع 5-16) والقنيوي (الأسبوع 16-26) تتغير الخلايا المكعبية التي تبطن القصيبات لتصبح خلايا رقيقة ومسطحة، هي الخلايا الظهارية السنخية نمط I، وهي ترتبط صميمياً بالأوعية الشعرية الدموية واللمفاوية. ويصبح التبادل الغازي بين الدم والهواء في الشهر السابع ضمن الأسناخ الأولية ممكناً. وتمتلئ الرئتان قبل الولادة بسائل

قليل البروتين وبعض المخاط السورفاكتانت Surfactant. والذي تنتجه الخلايا الظهارية السنخية نمط II، ويشكل غلافاً من الفسفوليبيد على الأغشية السنخية. ويرتشف السائل الرئوي عند بداية التنفس باستثناء غلاف السورفاكتانت Surfactant والذي يمنع حدوث انخماص الأسناخ أثناء الزفير لأنه ينقص التوتر السطحي للسطح الداخلي الشعري الهوائي - الدموي. وإن غياب السورفاكتانت Surfactant أو عدم كفايته لدى الوليد المبتسر يسبب متلازمة الضائقة التنفسية (RDS) نتيجة انخماص الأسناخ الأولية (داء الأغشية الهبيالينية). وتنمو الرئتان بعد الولادة على نحو أساسي بسبب زيادة عدد القصيبات التنفسية والأسناخ وليس نتيجة زيادة حجم الأسناخ. وتكون الأسناخ الجديدة أثناء السنوات العشر الأولى بعد الولادة.

مشاكل للحل

1. أظهر تخطيط الصدى قبل الولادة استسقاء سلويًا، وعند الولادة كان لدى الطفل سائل فائض في فمه، ما نمط العيب الولادي الذي قد يكون موجودًا؟ وما منشؤه جنينيًا؟ وهل ستفحص الوليد بعناية لتحري عيوب ولادية أخرى؟ لماذا؟
2. طفل ولد في الشهر السادس من حمله ولديه اضطرابات تنفسية، لماذا؟

قراءات مقترحة

- Bellusci S, et al.: Fibroblast growth factor 10 (FGF 10) and branching morphogenesis in the embryonic mouse lung. *Development* 124:4867, 1997.
- Endo H, Oka T: An immunohistochemical study of bronchial cells producing surfactant protein A in the developing human fetal lung. *Early Hum Dev* 25:149, 1991.
- Kozuma S, Nemoto A, Okai T, Mizuno M: Maturation sequence of fetal breathing movements. *Biol Neonate* 60(suppl 1):36, 1991.
- Shannon JM, Nielson LD, Gebb SA, Randell SH: Mesenchyme specifies epithelial differentiation in reciprocal recombinants of embryonic lung and trachea. *Dev Dynam* 212:482, 1998.
- Whitsett JA: Molecular aspects of the pulmonary surfactant system in the newborn. In Chernick V, Mellins RB (eds): *Basic Mechanisms of Pediatric Respiratory Disease: Cellular and Integrative*. Philadelphia, BC Decker, 1991.

الفصل الثالث عشر

الجهاز الهضمي Digestive System

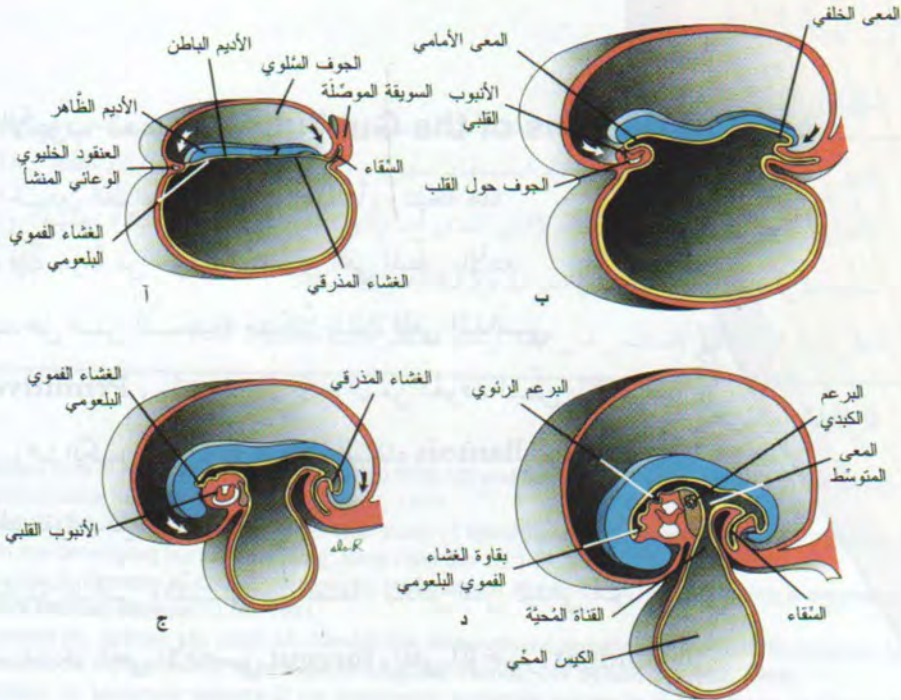
أقسام الأنبوب المعوي Divisions of the Gut Tube

يتطوى الجنين انطواءً رأسياً ذنبياً وجانبياً، ونتيجة لهذا الانطواء فإن جزءاً من جوف الكيس المحي المبطن بالأديم الباطن يندخل ضمن المضغة مشكلاً بذلك المعى البدائي **Primitive gut**، وأما الجزء الآخر من الجوف المبطن بالأديم الباطن، وهما الكيس المحي **yolk sac** والسقاء **allantois**، فيبقيان خارج المضغة (الشكل 1.13 آ - د).

في الجزئين الرأسي والذنبى من المضغة، يشكل المعى البدائي أنبوباً بنهاية عمياء، هو المعى الأمامي **foregut** والمعى المؤخر **hindgut** على التوالي. ويبقى الجزء المتوسط وهو المعى المتوسط **tugdim** على اتصال مؤقت بالكيس المحي بوساطة القناة الخفية **tcud enilletiv** أو السويقة الخفية **klats** **kloy** (الشكل 1.13 د).

عادةً ما يناقش نماء المعى البدائي ومشتقاته على أربعة مستويات هي: (آ) المعى البلعومي **pharyngeal gut** أو البلعوم، ويمتد من الغشاء

الفموي البلعومي إلى الرّنج الرّغامي القصبّي (الشكل 1.13د), ولما كان هذا المستوى هام على وجه الخصوص في نماء الرأس والعنق، فسيدرس في الفصل 15. (ب) المَعْي الأمامي يتوضع ذنباً نسبة للأنبوب البلعومي ويمتد ذنبياً إلى حيث النّاتئ الكبدي. (ج) المَعْي المؤخّر ويبدأ ذنباً نسبة للبرعم الكبدي ويمتد إلى موصل ثلثي القولون المستعرض الأيمن مع ثلثه الأيسر عند البالغ. (د) يمتد المَعْي المتوسط من الثلث الأيسر للقولون المستعرض إلى الغشاء المذّرقي (الشكل 1.13) يشكل الأديم الباطن البطانة الظّهارية للسبيل الهضمي وينشأ عنه متن parenchyma الغدد، مثل الكبد والبنكرياس، بينما ينشأ العضل والنسيج الضام والمكوّنات الصفاقية في جدار المعى، عن الأديم المتوسط الحشوي.

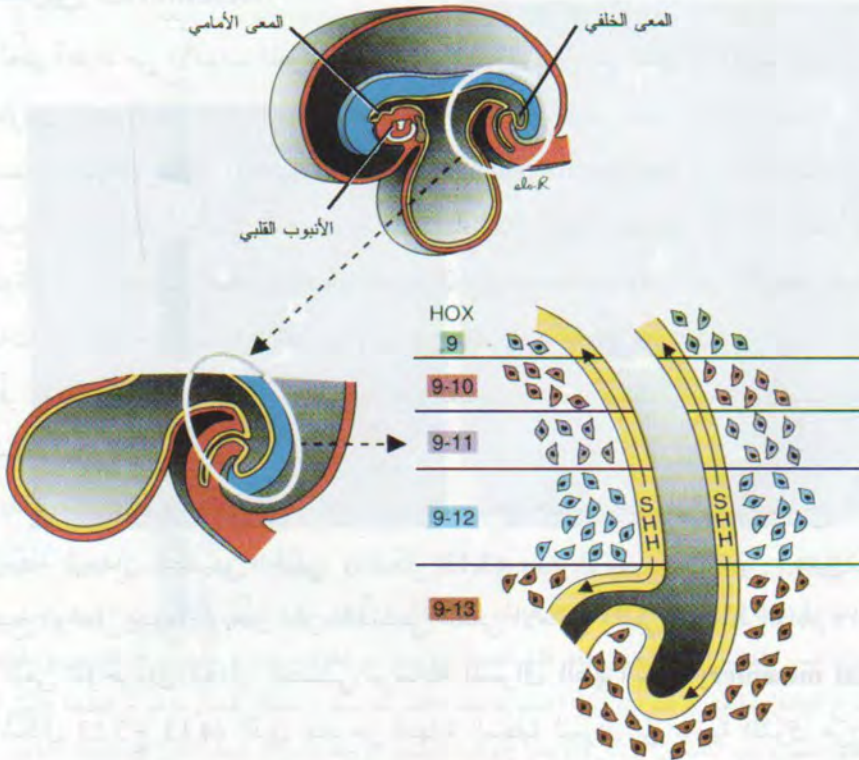


الشكل 1.13: مقاطع سهمية عبر أجنّة في مراحل مختلفة من النّماء تظهر تأثير الانطواء الرّأس الذنبّي والجانبّي على وضعية الجوف المبطن بالأديم الباطن لاحظ تشكّل المَعْي الأمامي، المَعْي المتوسط، المَعْي المؤخّر: آ. مضغة، قبل الجسيدات. ب. مضغة بـ 7 جسيدات. ج. مضغة بـ 14 جسيدة. د. في نهاية الشهر الأوّل.

التناظم الجزيئي لنماء الأنبوب المعوي

Molecular Regulation of Gut Tube Development

يعتمد تمايز النواحي المختلفة للمعى ومشتقاته على التأثير المتبادل بين الأديم الباطن (الظهارة) للأنبوب المعوي والأديم المتوسط الحشوي المحيط به. إذ يُحدّد الأديم المتوسط نمط البنية التي ستتشكّل، فعلى سبيل المثال تنشأ الرئتان في الناحية الصدرية وينشأ القولون النازل من ناحية المعى المؤخّر، وذلك من خلال الراموز **Hox code** المشابه للذي يُؤسّس محور الجسم الأمامي (القحفلي) الخلفي (الذنبلي). وينجم تحريض هذا الراموز



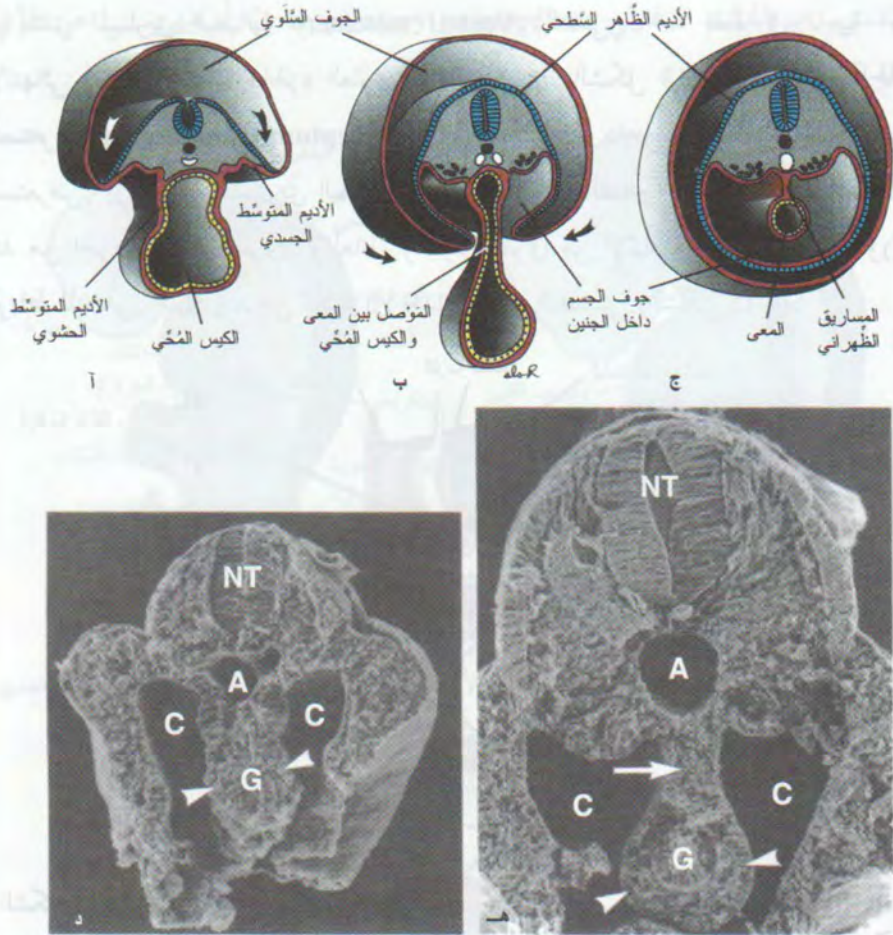
الشكل 2.13: رسوم تخطيطية لناحيتي المعى المتوسط والمؤخّر، تُفرز الجين القنفذية الصوتية المحدثة للتخلّق من الأديم الباطن للمعى وتحرّض التأثير المتداخل لجينات HOX في الأديم المتوسط المحيط. ومن ثمّ يبدأ تعبير HOX في سلسلة من الجينات التي (تأمر) الأديم الباطن للمعى كي يتميّز إلى الهويّات الناحية. وتبادل الإشارات بين النسيجين هو مثال عن التأثير بين الظهارة واللحمة المتوسطة.

HOX عن تأثير القنفذ الصوتي (SHH) sonic hedgehog على كامل الأديم الباطن للمعى، ولذلك يؤدي تعبير SHH في الأديم الباطن للمعى في منطقة المعى المتوسط والمعى المؤخر إلى تأثيرات متداخلة لراموز HOX على الأديم المتوسط (الشكل 2.13) وحالما يُخصّص الأديم المتوسط بهذا الراموز، فإنه يأمر الأديم الباطن ليشكّل مختلف مُكوّنات نواحي المعى المتوسط والمؤخر، بما في ذلك الأمعاء الدقيقة والأعور والقولون والمذرق (الشكل 2.13). وهناك تداخلات مشابهة مسؤولة عن تقسيم المعى الأمامي.

المساريق Mesenteries

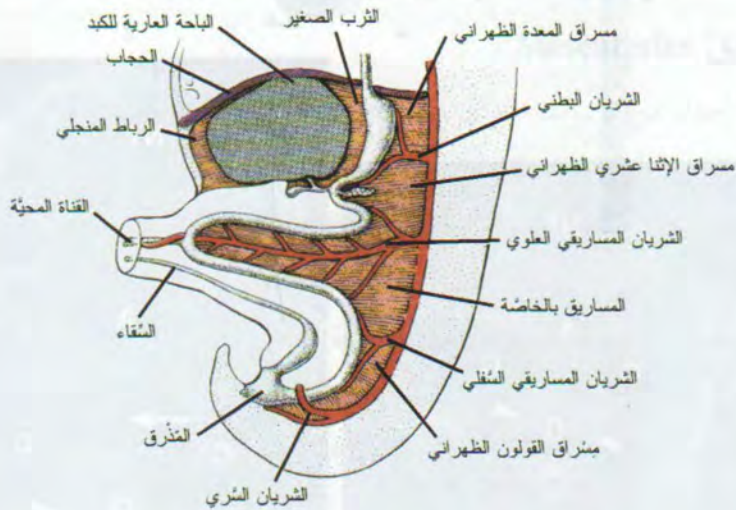
تُعلّق أجزاء من الأنبوب المعوي ومشتقاته إلى جدار الجسم الظهري والبطني بواسطة المساريق، وهو طبقة مزدوجة من الصفاق (البريتوان) تحيط ببعض ما وتصله إلى جدار الجسم. تدعى مثل هذه الأعضاء ضمن الصفاق intraperitoneal بينما الأعضاء التي تتوضع على الجدار الخلفي للجسم والمغطاة بالصفاق على سطحها الأمامي فقط (مثال الكلوتان) تعد خلف الصفاق (خلف البريتوان) retroperitoneal. إنّ الأربطة الصفائية طبقات مزدوجة من الصفاق (مساريق) تمر من عضو إلى آخر أو من عضو إلى جدار الجسم. وتوفّر المساريق والأربطة طرقاً للأوعية والأعصاب والأوعية اللمفية من الأحشاء وإليها (الشكلان 3.13 و 4.13).

بدايةً، يكون المعى الأمامي والمعى المتوسط والمعى المؤخر على تماس واسع مع اللحمة المتوسطة للجدار البطني الخلفي (الشكل 3.13) ومع الأسبوع الخامس، يضيق جسر النسيج الواصل بينهما، ويعلّق الجزء الذنبى للمعى الأمامي والمعى المتوسط، والجزء الأكبر من المعى المؤخر إلى الجدار البطني بواسطة المسراق الظهراني dorsal mesentery (الأشكال 3.13 ج 4.13) الذي يمتد من النهاية السفلية للمري إلى ناحية المذرق من المعى المؤخر. ويشكّل في ناحية المعدة مسراق المعدة الظهراني أو الشرب الكبير greater omentum، وفي منطقة الاثنا عشري يُشكّل مسراق الاثنا عشري الظهراني، ويتشكّل في منطقة القولون مسراق القولون الظهراني. بينما يُشكّل المسراق الظهراني للصائم واللفائفي المسراق المخصوص بما mesentery proper.



الشكل 3.13: مقاطع مستعرضة عبر أجنة في مراحل مختلفة من النماء: أ. الجوف داخل الجنين، المخاط بالطبقة الحشوية والجدارية لصفيحة الأديم المتوسط الجانبية، وهو على اتصال مفتوح مع الجوف خارج الجنين. ب. الجوف داخل الجنين وقد فقد اتصاله الواسع مع الجوف خارج الجنين. ج. تلتحم في نهاية الأسبوع الرابع طبقات الأديم المتوسط الحشوية عند الخط المتوسط وتشكل غشاء مزدوج الطبقة (المسراق الظهراني) بين النصفين الأيمن والأيسر لجوف الجسم. يوجد المسراق البطناني في ناحية الحاجز المستعرض فقط (لا يرى). د. صورة مجهرية إلكترونية تفريسية لجنين فأر في الدور نفسه تقريباً كما في ب. الأديم المتوسط (رؤوس الأسهم) تحيط بالأنبوب المعوي (G) وتُعلِّقُه من جدار الجسم الخلفي إلى ضمن جوف الجسم (C). هـ. صورة بالمجهر الإلكتروني لجنين فأر في المرحلة نفسها تقريباً المشاهدة في ج. يُعلِّق الأديم المتوسط الأنبوب المعوي من جدار الجسم الخلفي إلى ضمن جوف البطن (C) ويرتق ليُشكل المسراق الظهراني (السهم)، NT الأنبوب العصبي، A الأهر الظهراني.

تُشتَق المساريق البَطْنَانِيَّة *Ventral mesentery*، التي تُوجد فقط في ناحية الجزء الإنتهائي للمري والمعدة والجزء العلوي للإثنا عشري (الشكل 4.13)، تشتق من الحاجز المستعرض *septum transversum*. يؤدي نمو الكبد إلى داخل اللُّحمة المتوسطة للحاجز المستعرض، إلى تقسيم المساريق البطنانية إلى: (آ) الثرب الصغير *lesser omentum* الذي يمتد من الجزء السفلي للمري، والمعدة، والجزء العلوي من الإثنا عشري إلى الكبد. و(ب) الرباط المنجلي، الذي يمتد من الكبد إلى جدار الجسم البطني (الشكل 4.13).



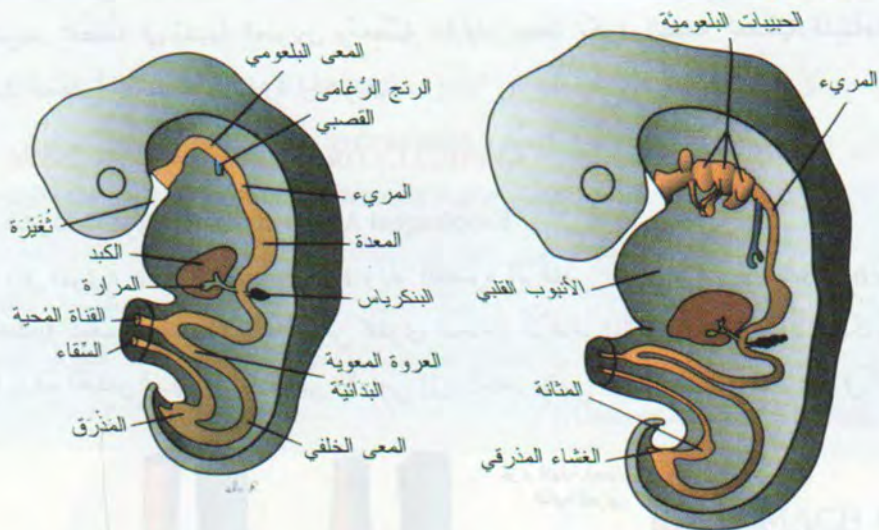
الشكل 4.13: المساريق البطنانية والظهراوية البدائية، يتصل الكبد إلى جدار البطن البطناني وإلى المعدة بواسطة الرباط المنجلي والثرب الصغير، على التوالي، يسير الشريان المساريقي العلوي عبر المساريق الحقيقية ويستمر باتجاه الكيس المحي مشكلاً الشريان المحي.

المعَى الأمامي Foregut

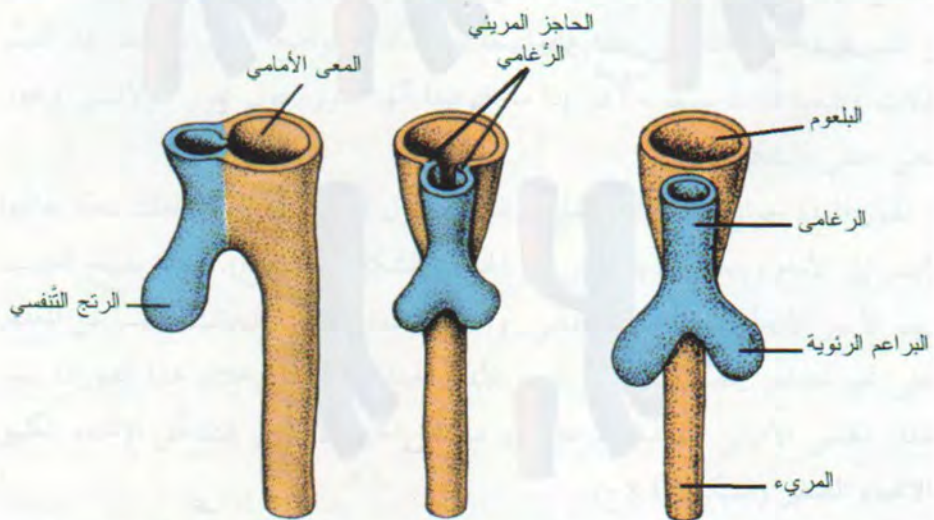
المريء Esophagus

عندما يصبح الجنين بعمر (4) أسابيع تقريباً، يظهر الرتج التنفسي *respiratory diverticulum* (برعم الرئة) *lung bud* في الجدار البطناني للمعَى الأمامي عند حدّه مع المعَى البلعومي (الشكل 5.13). يُجزئ الحاجز الرُغامي المريئي هذا الرتج تدريجياً من الجزء الظهراني للمعَى الأمامي (الشكل 6.13) وينقسم المعَى الأمامي بهذه الطريقة إلى جزء

بطناني، هو المنشعب التنفسي respiratory primordium وجزء ظهراني هو المريء (انظر الفصل 12).



الشكل 5.13: جنين في: آ. الأسبوع الرابع ب. الأسبوع الخامس من النماء يُظهر تشكُّل السبيل المعدي المعوي ومختلف المشتقات الناشئة من الطبقة المتشعبة للأديم الباطن.



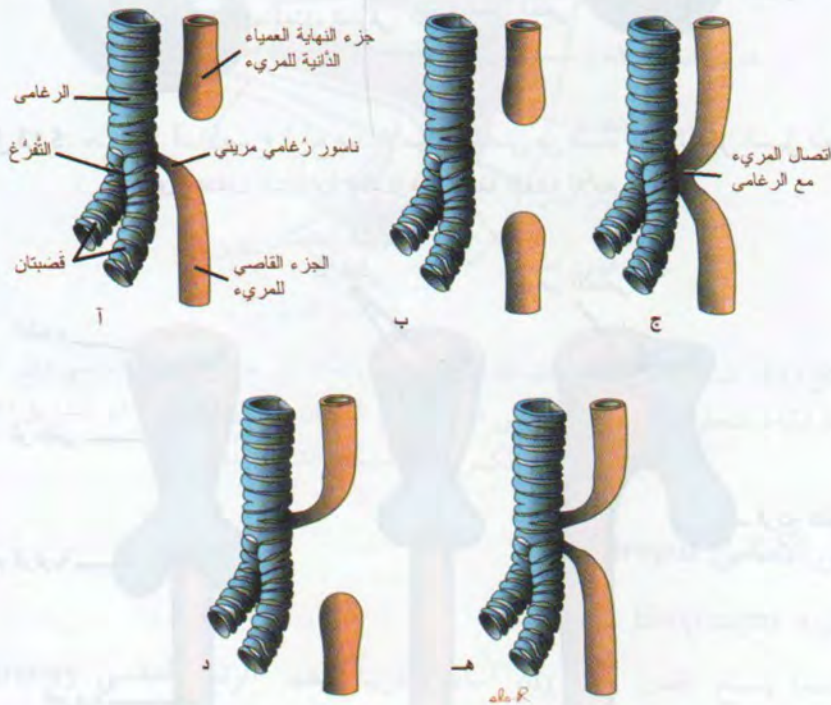
الشكل 6.13: مراحل متتالية من نماء الرتج التنفسي والمريء خلال تجزؤ المعوي الأمامي. آ. في نهاية الأسبوع الثالث (منظر جانبي). ب و ج. أثناء الأسبوع الرابع (منظر بطناني).

يكون المريء في البداية قصيراً (الشكل 5.13آ) لكن مع نزول القلب والرئتين يزداد طوله تدريجياً (الشكل 5.13ب). تكون الطبقة العضلية، التي تتشكل من اللُّحمة المتوسطة الحشوية، مخططة في ثلثيها العلويين ومُعَصَّبة بالمبهم، بينما تكون الطبقة العضلية ملساء في الثلث السفلي ومُعَصَّبة بالضفيرة الحشوية.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

شذوذات مريئية Esophageal Abnormalities

رتق المريء Esophageal atresia و/أو الناسور الرغامي المريئي tracheoesophageal fistula تنجم إما عن انحراف خلفي عفوي للحاجز الرغامي المريئي أو عن عامل ميكانيكي ما يدفع الجدار الظهراني للمعى الأمامي إلى الأمام. ينتهي الجزء الدائري للمريء في أشيع



الشكل 7.13: الأشكال المختلفة لرتق المريء و/أو الناسور الرغامي المريئي مرتبة حسب معدل الحدوث
آ. 90%, ب. 4%, ج. 4%, د. 1%, هـ. 1%.

أشكاله على شكل كيس مغلق، ويتصل الجزء القاصي إلى الرغامى بقناة ضيقة مباشرة فوق تفرعها (الشكل 7.13 آ) وتحدث الأنماط الأخرى للعيوب في هذه الناحية بنسبة أقل بكثير (الشكل 7.13 ب - هـ) (انظر الفصل 12).

يمنع رتق المريء المرور السوي للسائل السلوي إلى داخل الأمعاء، مما يؤدي لتراكم مفرط للسائل في الكيس السلوي (مَوَه السَلَى polyhydramnios). إضافة للرتوق، يمكن أن تكون لمعة المريء ضيقة، فالحالة تضيق مريء esophageal stenosis وعادة ما تكون في الثلث السفلي. يمكن أن ينجم التضيق عن ثَقَنُ recanalization غير تام، أو شذوذات وعائية، أو حوادث ثقب جريان الدم. وأحياناً يفشل المريء في استطالته بدرجة كافية، فتتسحب المعدة عبر الفرجة المريئية من خلال الحجاب، وتكون النتيجة حدوث فتق فُرْجَوِي خلقي Congenital hiatal hernia.

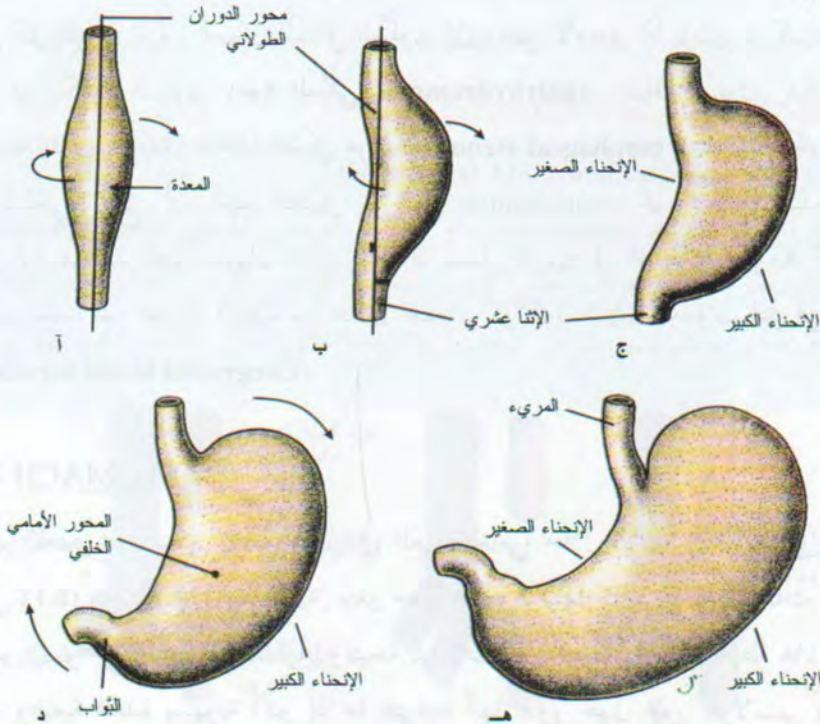
المعدة STOMACH

تظهر المعدة على شكل توسع مغزلي في المعى الأمامي خلال الأسبوع الرابع من التّماء (الشكل 8.13) وخلال الأسابيع التالية، يتغير مظهرها ووضعيتها كثيراً نتيجة لسرعات مختلفة من التّمو في نواحي مختلفة من جدارها ونتيجة لتبدلات في مواضع الأعضاء المحيطة بها. تُفسّر تبدلات وضعية المعدة بسهولة أكبر إذا ما افترضنا أنها تدور حول محور طولاني ومحور أمامي خلفي (الشكل 8.13).

تدور المعدة حوالي 90° باتجاه عقارب الساعة حول محورها الطولي، وبذلك يتجه جانبها الأيسر إلى الأمام ويتجه جانبها الأيمن إلى الخلف (الشكل 8.13 آ-ج). وبهذا يصبح العصب المبهم الأيسر الآن مُعَصَّباً للجدار الأمامي، وكان في البداية مُعَصَّباً للجانب الأيسر من المعدة، وعلى نحو مشابه، يُعَصَّب العصب المبهم الأيمن الجدار الخلفي. وخلال هذا الدوران ينمو الجدار الخلفي الأصلي للمعدة بسرعة أكبر من نمو الجزء الأمامي، فيتشكّل الإنحناء الكبير والانحناء الصغير (الشكل 8.13 ج).

تتوضع النهايتان الرأسية والذنبية للمعدة في الأساس على الخط المتوسط، لكن تدور المعدة خلال نموها المتريفي حول محور أمامي خلفي، وبذلك يتحرك الجزء الذنبية أو البوابي إلى

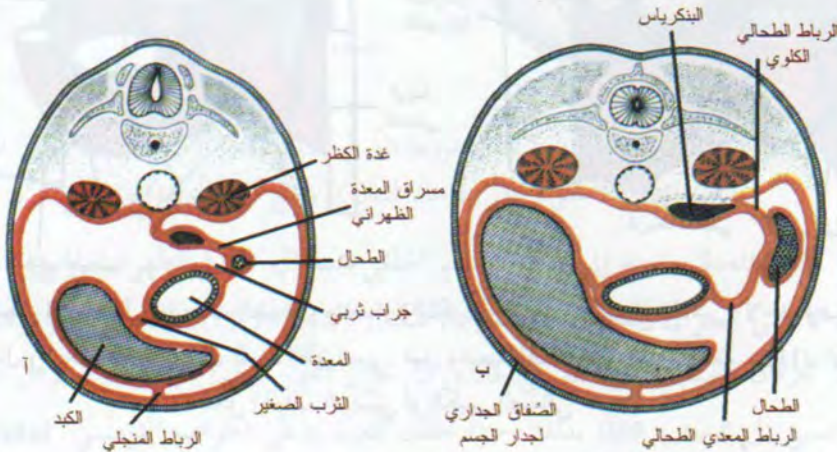
اليمين والأعلى، ويتحرك الجزء الرأسي أو الفؤادي إلى اليسار والأسفل قليلاً (الشكل 8.13 د وهـ) وبذلك تتخذ المعدة وضعها النهائي، ويتجه محورها من اليسار في الأعلى إلى اليمين في الأسفل.



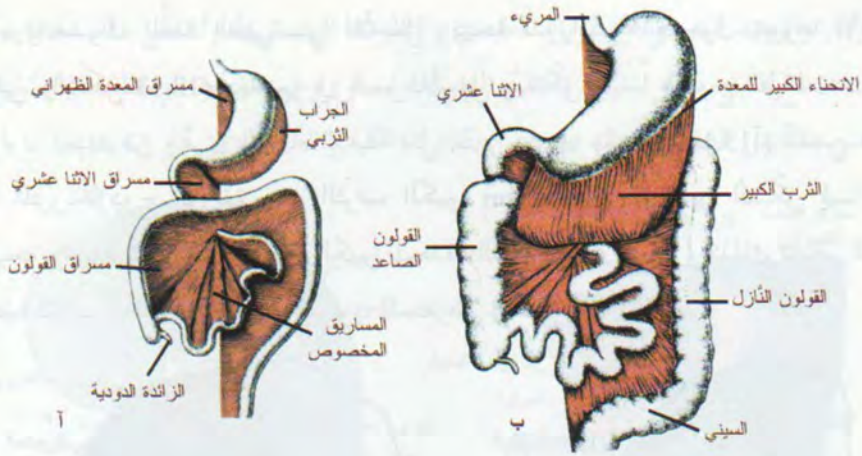
الشكل 8.13: أ، ب وج. دوران المعدة حول محورها الطولي كما ترى من الأمام د وهـ دوران المعدة حول المحور الأمامي الخلفي. لاحظ التبدل في وضع البواب والفؤاد.

لما كانت المعدة مرتبطة إلى جدار الجسم الخلفي بمسراق المعدة الظهراني وإلى جدار الجسم الأمامي بمسراق المعدة البطناني (الأشكال 4.13 و 9.13 آ)، فإن دورانها ونموها غير المتناظر يحرفان وضع هذه المساريق. فالدوران حول المحور الطولي يسحب مسراق المعدة الظهراني إلى اليسار، محدثاً بذلك حيزاً خلف المعدة يدعى الجراب الثربي omental bursa (الكيس الصفاقي الصغير lesser peritoneal sac) (الأشكال 9.13، 10.13). كذلك يسحب هذا الدوران مسراق المعدة البطناني إلى اليمين، وخلال استمرار هذه العملية

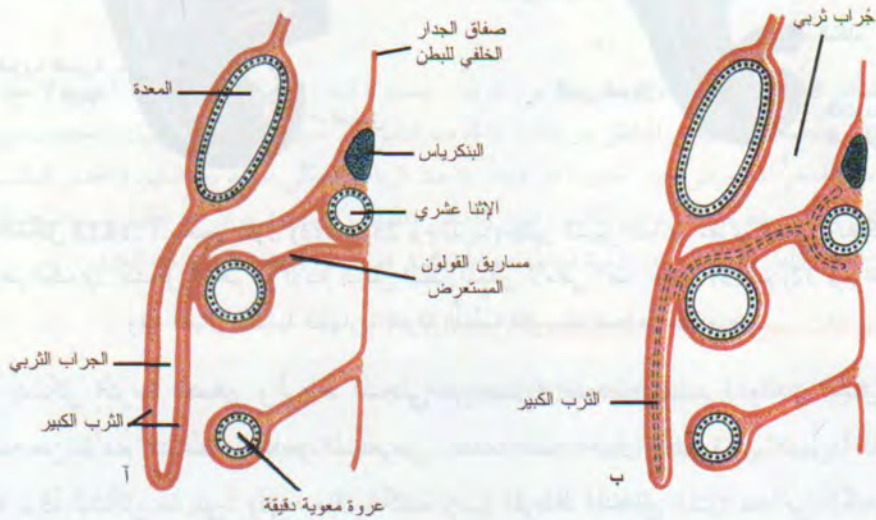
الظهري إلى اليسار ويتحد مع صفاق الجدار البطني الخلفي (الشكلان 10.13 و 11.13) وهنا تُضمحل الوريقة الخلفية لمسراق المعدة الظهراني والصفاق على طول خط الالتحام هذا. وبذلك يتصل الطحال، الذي يبقى داخل الصفاق، إلى جدار الجسم في ناحية الكلوة اليسرى بواسطة الرباط الطحالي الكلوي وإلى المعدة بالرباط المعدي الطحالي (الشكلان 10.13 و 11.13). يحدّد تطاول مسراق المعدة الظهراني واندماجه إلى جدار الجسم الخلفي كذلك الوضعية النهائية للبنكرياس. ينمو العضو في البدء ضمن مسراق الإثنا عشري الظهراني، ولكن يمتد ذيلها في النهاية ضمن مسراق المعدة الظهراني (الشكل 10.13). ولما كان هذا الجزء من مسراق المعدة الظهراني مندبجاً مع جدار الجسم الظهراني، فذيل البنكرياس يتوضع على هذه الناحية (الشكل 11.13). وما أن تضمحل كل من الوريقة الخلفية لمسراق المعدة الظهراني و صفاق جدار الجسم الخلفي على طول خط الاندماج حتى يتوضع ذيل البنكرياس على هذه الناحية ويكون مُعطى بالصفاق على سطحه الأمامي فقط وبذلك يتوضع وراء الصفاق retroperitoneal (الأعضاء مثل البنكرياس التي تكون في الأصل مُغطاة بالصفاق، وتلتحم لاحقاً مع جدار الجسم الخلفي لتصبح وراء الصفاق، تُدعى الأعضاء الثانوية وراء الصفاق).



الشكل 11.13: مقاطع مستعرضة عبر ناحية المعدة والكبد، والطحال، تظهر تشكّل الكيس الصفافي الصغير ودوران المعدة، ووضعية الطحال وذيل البنكرياس بين وريقتي مسراق المعدة الظهراني. مع استمرار التواء تتخذ البنكرياس وضعية وراء الصفاق.



الشكل 12.13: آ. مشتقات المساريق الظهراني في نهاية الشهر الثالث. يبرز مسراق المعدة الظهراني للخارج من الجانب الأيسر للمعدة، حيث يُشكّل هنا جزءاً من حدود الجراب الثربي. ب. يتدلّى الثرب الكبير للأسفل من الانحناء الكبير للمعدة أمام القولون المستعرض.



الشكل 13.13: آ. مقطع سهمي يُظهر العلاقة ما بين الثرب الكبير، والمعدة، والقولون المستعرض، وعُرى الأمعاء الدقيقة في الشهر الرابع. وقد أصبحت البنكرياس والإثنا عشري خلف الصفاق. ب. مقطع مشابه للمقطع آ، عند حديث الولادة، وهنا اندججت وريقتا الثرب الكبير واحدة إلى الأخرى وإلى مسراق القولون المستعرض. مسراق القولون المستعرض فيُغطّي الإثنا عشريّة التي تلتحم مع جدار الجسم الخلفي لتُصبح وراء الصفاق.

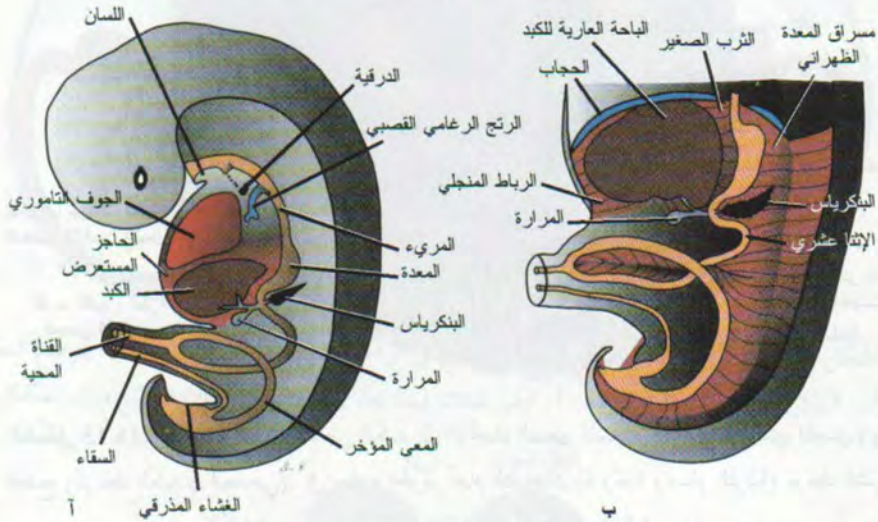
يبرز مسراق المعدة الظهراني للأسفل ونتيجة لدوران المعدة حول محورها الأمامي الخلفي (الشكل 12.13) ويستمر في النمو للأسفل ويُشكّل كيساً مزدوج الطبقة يمتد فوق القولون المستعرض وعُرى الأمعاء الدقيقة مثل المثز apron (الشكل 13.13آ) تندمج طبقتا هذا المثز المزدوج الوريقة وهو الشرب الكبير **greater omentum**، لتُشكّل فيما بعد صفيحة وحيدة تتدلّى من الانحناء الكبير للمعدة (الشكل 13.13ب)، وكذلك تلتحم الطبقة الخلفية للشرب الكبير مع مسراق القولون المستعرض (الشكل 13.13ب).



الشكل 14.13: آ. جنين بطول (3) مم (25 يوم تقريباً) يُظهر السبيل المعدي المعوي البدائي وتشكّل البرعم الكبدي. يتشكل البرعم من الأديم الباطن المُبطّن للمعَى الأمامي. **ب.** جنين (5) مم (32 يوم تقريباً) وفيه الحبال الكبدية الظهارية مخترفة اللُحمة المتوسطة للحاجز المستعرض.

يتشكل الشرب الصغير والرباط المنجلي من مسراق المعدة البطنسي، والذي يشتق هو نفسه من الأديم المتوسط للحاجز المستعرض. عندما تنمو الحبال الكبدية إلى ضمن الحاجز، فإنّه يرقّ ليشكّل ما يلي: (آ) صفاق الكبد. (ب) الرباط المنجلي الذي يمتد من الكبد إلى جدار الجسم البطنسي. (ج) الشرب الصغير الممتد من المعدة والإثنا عشري العلوي إلى الكبد (الشكل 14.13 و 15.13). وتحتوي الحافة الحرة للرباط المنجلي على الوريد السُري (الشكل 10.13آ) الذي تُمَحّي لمعته بعد الولادة ليشكّل الرباط المدوّر للكبد. أما الحافة الحرة للشرب الصغير المتصلة إلى الإثنا عشري والكبد (الرباط الكبدي الإثنا عشري) فتحتوي قناة

الصَّفراء، والوريد البابي والشريان الكبدي (الثالوث البابي). وتُشكّل هذه الحافة الحُرّة كذلك سطحَ ثقبية ونُسْلُو الثَّرِيّة (الثقبية الثَّرِيّة لونسلو) وهي الفتحة الواصلة ما بين الجراب الثربّي (الكيس الصغير) وبقية الجوف الصَّفافي (الكيس الكبير) (الشكل 16.13).

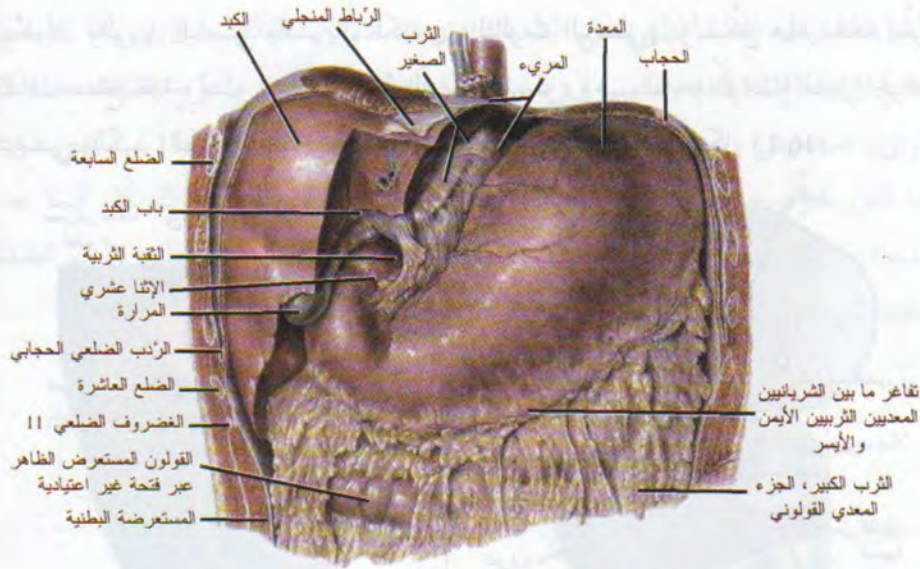


الشكل 15.13: آ. جنين (9 مم (36 يوم تقريباً)، يتمدد الكبد ذنبياً إلى ضمن جوف البطن. لاحظ تكثف اللُّحمة المتوسطة في المناطق بين الكبد والجوف التاموري، منبئة عن تشكّل وشيك للحجاب من جزء من الحاجز المستعرض. ب. جنين أكبر قليلاً. لاحظ الرباط المنجلي الممتد بين الكبد والجدار البطنّي الأمامي والثرب الصغير الممتد بين الكبد والمعى الأمامي (المعدة والإثنا عشري). أما الكبد فمُحاط بشكل كامل بالصَّفاف عدا ناحية تماسه مع الحجاب، فهذه هي المنطقة العارية من الكبد.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

شذوذات المعدة Stomach abnormalities

يحدث تضيق البواب pyloric stenosis عندما تتضخم العضلات الدائرية بدرجة مفرطة، وبدرجة أقل العضلات الطولانية للمعدة في ناحية البواب. وهو أحد أشيع الشذوذات في المعدة عند الرضع. يُعتقد أنّ التضيق البوابي يتطوّر خلال الحياة الجنينية، هنا نجد تضيقاً شديداً في لمعة البواب ولا إمكانية لمرور الطعام، ممّا يؤدي إلى قيء وخيم. وفي حالات قليلة يكون البواب رتقياً. أما التشوهات الأخرى في المعدة، مثل ازدواج المعدة، والحاجز قبل البواب، فنادرة.

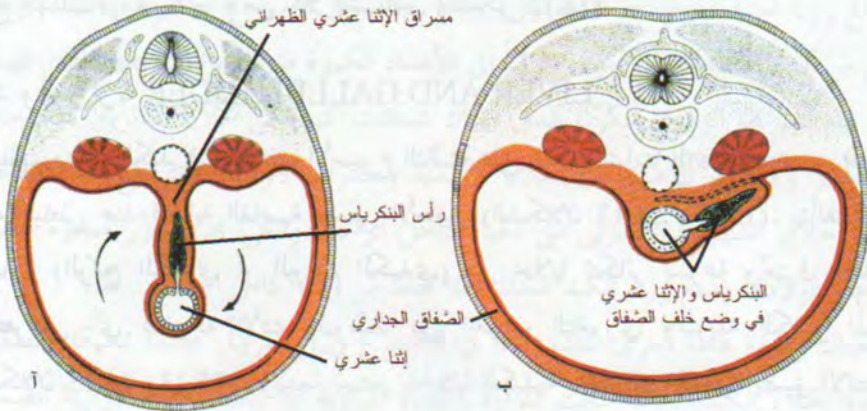


الشكل 16.13: الثرب الصغير ممتد من الكبد إلى الانحناء الصغير للمعدة (الرباط الكبدي المعدي) وإلى العفج (الرباط الكبدي العفجي). في حافته الحرة، أمام الثقبة الثريبية (ثقبة ونسلو الثريبية) يوجد الشريان الكبدي، ووريد الباب وقناة الصفراء (الثالث البابي).

الإثنا عشري (العفج) DUODENUM

يشكل كل من الجزء الإنتهائي من المعى الأمامي والجزء الرأسي من المعى المتوسط الإثنا عشري. أما موصل الجزئين فيتوضع مباشرة بعيداً عن منشأ البرعم الكبدي (الشكلان 14.13 و 15.13). عندما تدور المعدة، يتخذ الإثنا عشري شكل عروة بشكل حرف C ويدور إلى اليمين. إن هذا الدوران، مع النمو السريع لرأس البنكرياس، يدفع الإثنا عشري من موضعه البدئي على الخط المتوسط إلى الجانب الأيسر من جوف البطن (الشكلان 10.13 و 17.13) ويجعل الإثنا عشري ورأس البنكرياس يضغطان على جدار الجسم الظهري، والسطح الأيمن لمسراق الإثنا عشري الظهراني يلتحم مع الصفاق المجاور. تختفي كلتا الطبقتين فيما بعد، ويصبح الإثنا عشري ورأس البنكرياس مثبتين في وضعية وراء الصفاق. وبذلك تكون البنكرياس كلها وراء الصفاق. يختفي مسراق العفج (الإثنا عشري) الظهراني على نحو كامل ما عدا في ناحية بواب المعدة، حيث يبقى جزء صغير من العفج وهي (قلنسوة الإثنا

عشري) مع مسراقها داخل الصفاق.



الشكل 17.13: مقاطع مستعرضة عبر ناحية العفج في مراحل مختلفة من النماء. في البداية يتوضع العفج ورأس البنكرياس في المستوى الناصف آ. لكن يميلان فيما بعد إلى الأيمن ويتخذان الوضع وراء الصفاق ب



الشكل 18.13: الجزء العلوي من العفج، وتظهر فيه المرحلة الصلبة (آ) وتشكّل الجوف (ب) بسبب التَّقْنِي ثَانِيَة.

تنسُدُّ لمعة العفج (الإثنا عشري) بتكاثر الخلايا في جُدرانِه في خلال الشهر الثاني، وعلى أيّ حال تنفتح اللمعة ثانية بعد فترة قصيرة من ذلك (الشكلان 18.13 آ وب) لما كان المعى

الأمامي مُروى بالشريان الزلّافي، والمَعى المتوسّط مُروى بالشريان المساريقي العلوي فإن العفج كذلك مُروى بفروع من كلا الشريانين (الشكل 14.13).

الكبد والمرارة LIVER AND GALLBLADDER

يظهر منشم الكبد في منتصف الأسبوع الثالث على شكل انتبات outgrowth من ظهارة الأدم الباطن عند النهاية القاصية للمَعى الأمامي (الشكلان 14.13 و 15.13). يتألف هذا الانتباب (الرتج الكبدي أو البرعم الكبدي) من خلايا تتكاثر بسرعة وتخرق الحاجز المستعرض، أي صفيحة الأدم المتوسّط بين الجوف التاموري وسويقة الكيس المَحّي (الشكلان 14.13 و 15.13). وبينما تستمر الخلايا الكبدية باختراق الحاجز، يضيق الاتصال مابين الرتج الكبدي والمَعى الأمامي (العفج) مشكلاً بذلك قناة الصفراء Bile duct. يتشكّل انتبات بطناني بوساطة قناة الصفراء، وتنشأ عن هذا الانتبات المرارة gallbladder والقناة المرارية systic duct (الشكل 15.13). تمتزج الحبال الكبدية الظهارية مع الأوردة المحيية والسرية أثناء تقدّم النمو، وتشكّل الجيبانيات sinusoid الكبدية. تتمايز الحبال الكبدية إلى النّسّ Parenchyma (الخلايا الكبدية liver cells) وتُشكّل بطانة القنوات الصفراوية، بينما تشتق الخلايا المكوّنة للدم، وخلايا كوففر، وخلايا النسيج الضام، من الأدم المتوسّط للحاجز المستعرض.

عندما تحتاج الخلايا الكبدية الحاجز المستعرض بأكمله ويبرز العضو ذنباً إلى ضمن الجوف البطني، إنّ الأدم المتوسّط للحاجز المستعرض المتوضع ما بين الكبد والمَعى الأمامي وما بين الكبد والجدار البطني الأمامي يُصبح غشائياً، مشكلاً بذلك الشرب الصغير والرباط المنجلي، على التوالي، ويشكلان معاً الاتصال الصّفافي ما بين المَعى الأمامي والجدار البطني الأمامي ويعرفان باسم مسراق المعدة البطني (الشكل 15.13).

يتمايز الأدم المتوسّط على سطح الكبد إلى صفاق حشوي عدا سطحه القحفي (الرّاسي) (الشكل 15.13 B) يبقى الكبد في هذه الناحية على تماس مع بقية الحاجز المستعرض الأصلي. إنّ هذا الجزء من الحاجز، والذي يتألف من أدم متوسّط محشو بكثافة، سيُشكّل الوتر المركزي للحجاب الحاجز. أما سطح الكبد الذي يكون على تماس مع الحجاب المستقبلي فلا

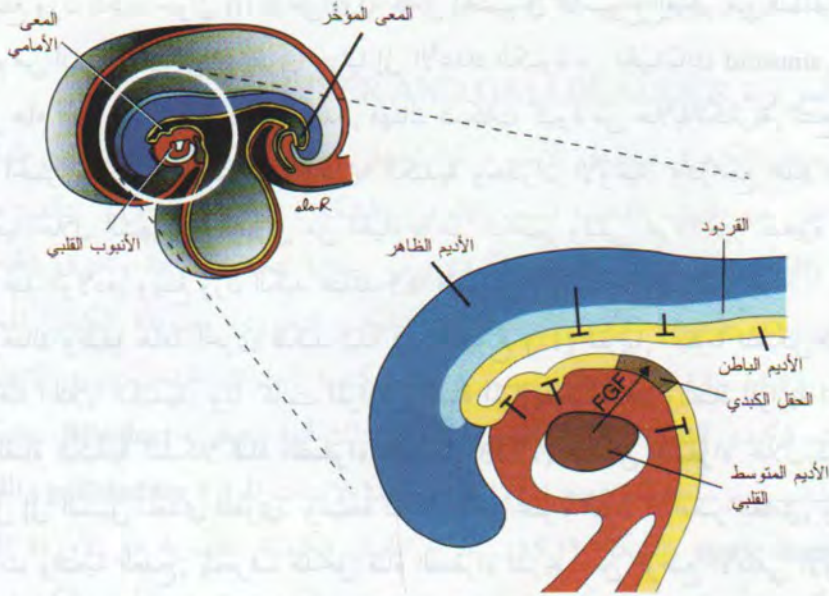
يغطى بالصفاق مطلقاً، وهذه هي المنطقة العارية **bare area** من الكبد (الشكل 15.13). يبلغ وزن الكبد حوالي 10% من وزن كامل الجسم في الأسبوع العاشر من التّماء، وعلى الرغم من أن ذلك يمكن أن يُعزى جزئياً إلى الأعداد الكبيرة من الجيبانيّات sinusoid، فهناك عامل هام آخر هو الوظيفة المكوّنة للدم، فهناك شبكات كبيرة من خلايا تكاثريّة، تنتج خلايا الدم الحمر والبيض، تتوضع بين الخلايا الكبدية وجدران الأوعية. وتراجع هذه الفاعلية تدريجياً خلال الشهرين الأخيرين من الحياة داخل الرّحم، وتبقى بمجرّد جُزُر صغيرة مكوّنة للدم عند الولادة. ويبلغ وزن الكبد عندئذ 5% فقط من وزن كامل الجسم. وهناك وظيفة هامة أخرى للكبد تبدأ في الأسبوع (12) تقريباً، عندما تتشكل الصفراء بواسطة الخلايا الكبدية. ولما كانت المرارة والقناة المرارية قد تنامتا والقناة المرارية انضمت إلى القناة الكبدية لتشكلا قناة الصفراء (الشكل 15.13) فيمكن للصفراء خلال ذلك أن تدخل إلى السبيل المعدي المعوي. ونتيجة لذلك يأخذ محتواه اللون الأخضر الغامق، وبسبب تبدلات وضعية العفج، ينحرف مدخل قناة الصفراء تدريجياً من الوضع الأمامي الأوّلي إلى وضع خلفي. وبناء على ذلك تمرّ قناة الصفراء خلف العفج (انظر الشكلين 21.13 و 22.13).

التناظم الجزيئي لتحريض الكبد

Molecular regulation of liver Induction

يملك الأدم الباطن في المعى الأمامي قابليّة التعبير عن جينات الكبد النوعية ولذا يتميز إلى نسيج كبدي. وعلى أي حال يمكن أن يُحصّر هذا التعبير بواسطة عوامل تنتجها النسيج المحيطة، بما في ذلك الأدم الظاهر، والأدم المتوسّط اللافؤادي، ولاسيما القردود notochord (الشكل 19.13) يُحصّر عمل هذه المثبطات في الناحية الكبدية المستقبلية بواسطة عوامل النمو الأرومية الليفية (FGFs) التي يفرزها الأدم المتوسّط الفؤادي. وبذلك يُعطي الأدم المتوسّط الفؤادي التعليمات للأدم الباطن للمعى ليعبّر عنه بالجينات الكبدية النوعية بتثبيت العامل المثبّط لهذه الجينات نفسها. وحالما تُستقبل هذه (التعليمات) تتميز الخلايا في الساحة الكبدية ذراري الخلايا الكبدية والصفراوية. وهي عملية تنظّم جزئياً على الأقل بواسطة

عوامل الإنتساخ النووية للخلية الكبدية HNF4, HNF3.



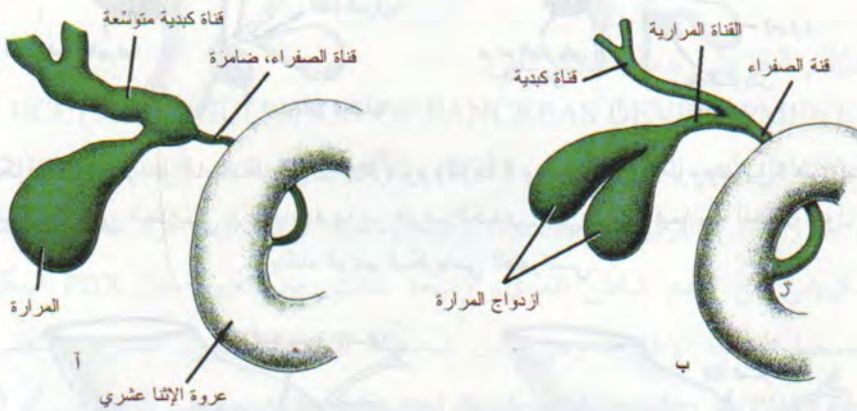
الشكل 19.13: رسوم تخطيطية لنواحي تشكّل القلب والكبد، تُظهر تحريض نماء الكبد، يمتلك الأديم الباطن للمعوي إمكانية تشكيل نسيج كبدي، غير أنّ هذه القدرة تُكَبَّت بمثبطات يفرزها الأديم المتوسط المجاور، والأديم الظاهر، والقرود notochord. يُنبّه النماء الكبدي بإفراز عامل نمو أرومي ليفي (FGF) من الأديم المتوسط القلبي الذي يثبّط فاعلية المثبطات، وبذلك تحدّد الساحة الكبدية ويبدأ نماء الكبد. يوضح هذا التأثير أنّ العمليات التحريضية ليست كلها نتيجة لإشارة مباشرة من جزيء مُحَرِّض، لكن عوضاً عن ذلك يمكن أن يحدث بتثبيط إشارة كابحة (كابطة).

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

شذوذات الكبد والمرارة Liver and Gallbladder Abnormalities

اختلافات تفصُّص الكبد شائعة، ولكنها غير هامة سريرياً، ووجود قنوات كبدية إضافية وازدواج المرارة (الشكل 20.13) حالات شائعة وعادة لا عرضية. وعلى أيّ حال، تصبح هامة سريرياً في ظروف مرضية معينة ففي بعض الحالات، تفشل القنوات، التي تمرّ في مرحلة الطور الصلب خلال نمائها في إعادة التقني recanalization ثانية (الشكل 20.13) إن هذا العيب هو رتق صفراوي خارج الكبد extrahepatic biliary atresia ويحدث

بنسبة 15000/1 من الولادات الحية. ومن بين المرضى المصابين برتق صفراوي خارج الكبد، فإن 15-20% منهم لديهم قنوات دائية سالكة (مفتوحة) وعيب يمكن تصحيحه، ولكن البقية يموتون عادة ما لم يُجرَ لهم زرع كبد. وهناك مشكلة أخرى تكمن في تشكّل القنوات ضمن الكبد نفسه، وهي رتق القناة الصفراوية داخل الكبد ونقص التصنّع **intrahepatic biliary duct atresia and hypoplasia**. هذا الشذوذ النادر (1/100.000 من الولادات الحية) قد ينجم عن عدوى جنينية. قد تكون مميتة لكن عادة ما تأخذ مساراً سليماً ممتداً.



الشكل 20.13: آ. أمعاء قناة الصفراء الذي يؤدي إلى توسّع (تمدّد) المرارة والقنوات الكبدية القاصية عن الانحاء ب. ازدواج المرارة.

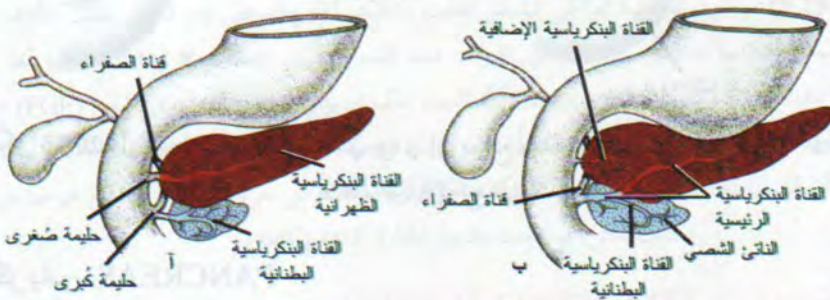
البكرياس PANCREAS

تشكل البنكرياس بواسطة برعمين ييزغان من البطانة الأديمية الباطنة للعفج (الشكل 21.13) بينما يكون البرعم البنكرياسي الظهراني في المسراق الظهراني، يكون البرعم البنكرياسي البطناني قريباً من قناة الصفراء (الشكل 21.13). عندما يدور العفج إلى اليمين ويصبح بشكل حرف C، يتحرك البرعم البنكرياسي البطناني ظهرياً بطريقة مشابهة لانحراف مدخل قناة الصفراء (الشكل 21.13). أخيراً يأتي البرعم البطناني ليتوضع أسفل البرعم الظهراني وخلفه مباشرة (الشكل 22.13). يلتحم المتن ومجموعة أقيية

البرعمين البنكرياسيين الظهراني والبطني، (الشكل 22.13 ب) وفيما بعد يُشكّل البرعم البطني الناتئ الشّصي والجزء السّفلي من رأس البنكرياس. يشتق الجزء المتبقي من الغُدّة من البرعم الظهراني. تتشكّل القناة البنكرياسية الرئيسية (لـ ويسونغ) بواسطة الجزء القاصي من القناة البنكرياسية الظهرانية وكامل القناة البنكرياسية البطنانية (الشكل 22.13 ب)



الشكل 21.13: مراحل نداء البنكرياس آ. (30) يوم (تقريباً 5 مم)، ب. (35) يوم (تقريباً 7 مم). يتوضع الرعم البنكرياسي البطناني في البداية قريباً من الرعم الكبدى، لكن يتحرك فيما بعد للخلف حول العفج باتجاه الرعم البنكرياسي الظهراني.



الشكل 22.13: أ. البنكرياس خلال الأسبوع السادس من النمو، يتوضع الرعم البنكرياسي البطناني على تماس وثيق بالرعم البنكرياسي الظهري. **ب.** التحام القنوات البنكرياسية، تدخل القناة البنكرياسية الرئيسية إلى العفج. مرافقة قناة الصفراء عند الحليمة الكبيرة، تدخل القناة البنكرياسية الإضافية (عندما توجد) إلى العفج عند الحليمة الصغيرة.

إما أن يحمي الجزء الدأسي من القناة البنكرياسية الظهرية أو يبقى على شكل قناة صغيرة هي القناة البنكرياسية الإضافية (سانتوريني). أما القناة البنكرياسية الرئيسة مع قناة

الصفراء، فتدخلان العفج معاً في موضع الخليمة الكبيرة، وأما مدخل القناة الإضافية (عندما توجد) فيوجد في موضع الخليمة الصغيرة. تفشل مجموعة القنوات في الالتحام في حوالي 10% من الحالات، وتستمر المجموعة المزدوجة الأصلية.

تنامي في الشهر الثالث من الحياة الجنينية جزر لانغرهانس البنكرياسية من النسيج البنكرياسي المنتسي وتتبعثر خلال البنكرياس. يبدأ إفراز الأنسولين في الشهر الخامس تقريباً. وكذلك تنامي الخلايا المفرزة للغلوكاغون والسوماتوستاتين من الخلايا المتنية ويشكل الأديم المتوسط الحشوي المحيط بالبرعمين البنكرياسيين النسيج الضام البنكرياسي.

التناظم الجزيئي لنماء البنكرياس

MOLECULAR REGULATION OF PANCREAS DEVELOPMENT

إن عامل النمو الليفي الأرومي (FGF) والأكثيفين **activin**. (عنصر من عائلة - TGF β) المفرزان من القردود notochord يكبحان تعبير **SHH** في الجزء المخصص لتشكيل البنكرياس من الأديم الباطن المعوي. ونتيجة لذلك، فإن تعبير الجين **PDX** البنكرياسية والعفجية المتماثلة الإطار 1 وهي الجين المتحكم بماء البنكرياس، مضبوط ومنظم بدقة. **pancreatic and duodenal homeobox 1 (PDX) gene** ، وعلى الرغم من أن العوامل الأخرى الفعالة في اتجاه نماء البنكرياس نفسه لم تحدّد بعد، فإنه يبدو أن تعبير زوج الجينات المتماثلة الإطار (المحتوى) **PAX6** و **PAX4** هو الذي يُحدد نوعية الخلية الصمّاوية، إلى حدّ أن الخلايا التي تتأثر بكلا الجينين تصبح خلايا بيتا (أنسولين)، وخلايا (سوماتوستاتين)، وخلايا غما (عديد البيبتيد البنكرياسي) بينما تلك التي تخضع لتعبير الجين **PAX6** وحده تصبح خلايا ألفا (غلوكاغون).

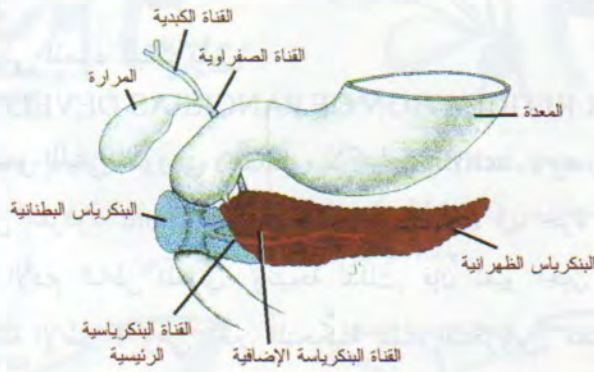
علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

شذوذات البنكرياس Pancreatic Abnormalities

يتألف البرعم البنكرياسي البطنانسي من مُكوّنين يلتحمان في الحالة السويّة ويدوران حول العفج ليتوضعا أسفل البرعم البنكرياسي الظهرانسي. لكن يُهاجر القسم الأيمن من

البرعم البطناني على طول مساره السوي أحياناً، ولكن القسم الأيسر يهاجر في الاتجاه المعاكس. يصبح العفج وفي هذه الحالة محاطاً بنسيج بنكرياسي، وبذلك تتشكل البنكرياس الحلقية annular pancreas (الشكل 23.13).

يضيّق هذا التشوه العفج أحياناً ويسبب انسداداً تاماً فيه. يمكن أن يوجد نسيج بنكرياسي إضافي accessory pancreatic tissue في أي موقع من المنطقة الممتدة من النهاية القاصية للمري إلى ذروة العروة المعوية الأولى. والأشيع أن يتوضع في مخاطية المعدة وفي رتج ميكل حيث يمكن أن يُظهر جميع الميزات الهستولوجية للبنكرياس ذاتها.



الشكل 23.13: البنكرياس الحلقية. تنشطر البنكرياس البطنانية وتشكّل حلقة حول العفج، مما يؤدي أحياناً لحدوث تضيق العفج.

المعى المتوسط Midgut

يكون المعى المتوسط عند جنين بعمر (5) أسابيع، مُعلّقاً إلى الجدار البطنى الظهرى بواسطة مساريق قصيرة، ويتصل مع الكيس المحي عن طريق القناة الخفية أو السويقة الخفية (الشكلان 1.13 و 15.13). يبدأ المعى المتوسط مباشرة بعد مدخل قناة الصفراء إلى العفج عند البالغ (الشكل 15.13) وينتهي عند موصل الثلثين الدانيين من القولون المستعرض مع الثلث القاصي. يُروى المعى المتوسط على كامل طوله بالشريان المساريقي العلوي (الشكل 24.13).

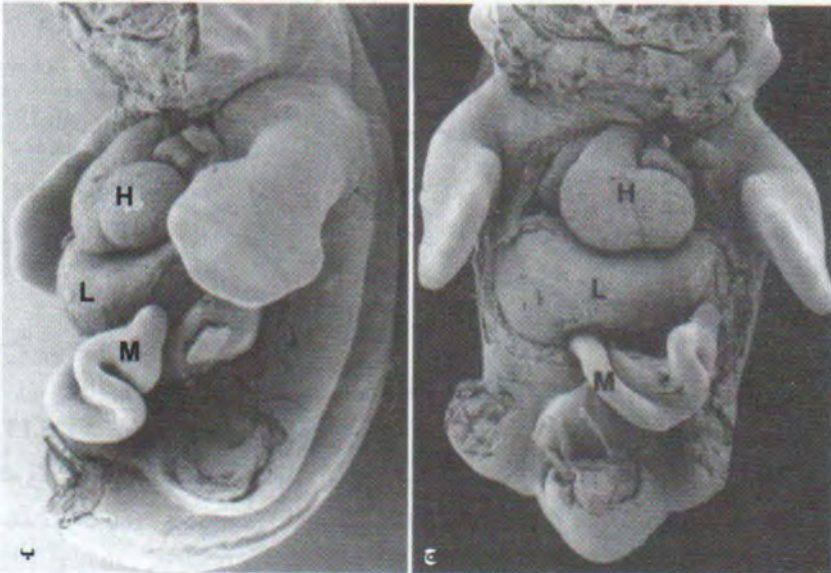
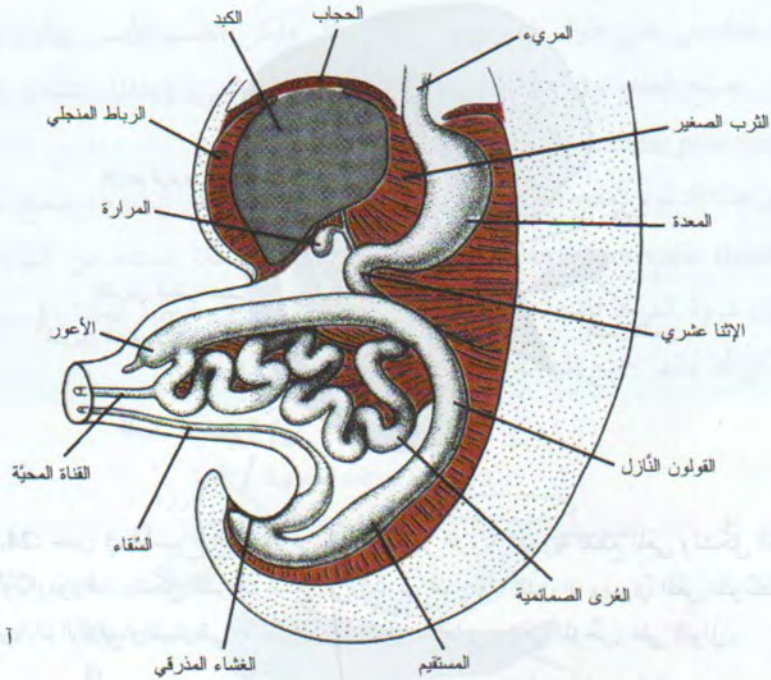


الشكل 24.13: جنين في الأسبوع السادس من النماء، يظهر التروية الدموية لقطع المعى وتشكل العروة المعوية الأولى ودورانها. يشكل الشريان المساريقي العلوي محور هذا الدوران ويروي المعى المتوسط، الشريانان الزلاقي والمساقي السفلي يرويان المعى الأمامي والمعى المؤخر، على التوالي.



الشكل 25.13: أ. العروة المعوية الأولى قبل الدوران (منظر جانبي) يشكل الشريان المساريقي العلوي محور العروة، السهم، اتجاه عكس عقارب الساعة. ب. منظر مشابه للمنظر (أ)، مظهر العروة المعوية الأولى بعد دوران 180° عكس عقارب الساعة. يمر القولون المستعرض من أمام العفج (الإثنا عشري).

يتميز نماء المعى المتوسط بالتطاول السريع للمعى ومسراقها، ولذا تشكل العروة المعوية الأولى (الشكلان 24.13 و 25.13). تبقى العروة عند قمّتها على اتصال مفتوح مع الكيس.



الشكل 26.13: الانفتاق السريّ للعرى المعوية عند جنين بعمر 8 أسابيع تقريباً (الطول الرأسى الذنبى (35) مم) يحدث تفلّف العرى المعوية الدقيقة وتَشكُّل الأعور أثناء الإنفتاق، ويحدث دوران الـ 90°

يتميز نماء المعى المتوسط بالتطاول السريع للمعى ومسراقها، ولذا تُشكّل العروة المعوية الأولى (الشكلان 24.13 و 25.13). تبقى العروة عند قمتها على اتصال مفتوح مع الكيس المحي عن طريق القناة المحيية الضيقة (الشكل 24.13) يتنامى الطرف الرأسي للعروة ليصبح القسم القاصي من العفج، والصائم، وجزءاً من اللفائفي. يصبح الطرف الذنبسي الجزء السفلي من اللفائفي والأعور، والزائدة الدودية، والقولون الصاعد، والثلاثين الدائنين من القولون المستعرض.

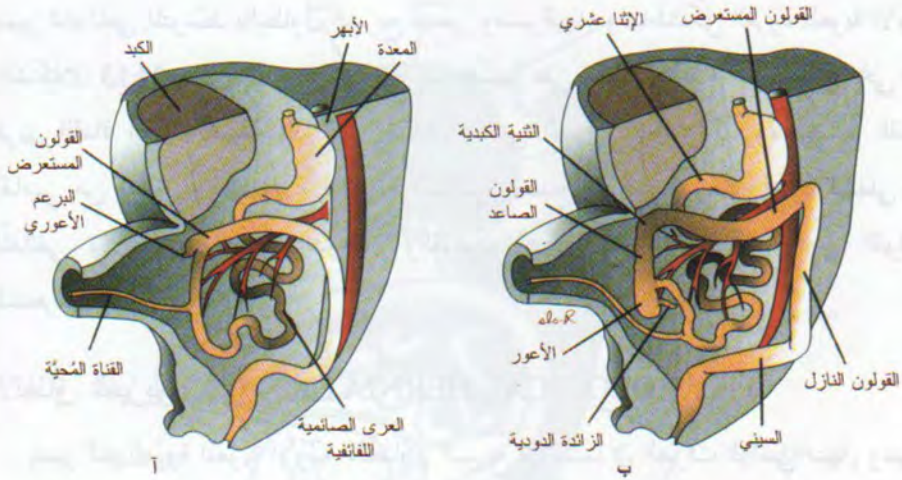
الانفتاق الفيزيولوجي PHYSIOLOGICAL HERNIATION

يتميز نماء العروة المعوية الأولى بالتطاول السريع ولاسيما في الطرف الرأسي منها، ونتيجة للنمو السريع وتمدد الكبد، يصبح جوف البطن مؤقتاً أصغر بكثير من أن يحتوي العرى المعوية جميعها، فهي تدخل الجوف خارج الجنين ضمن الحبل السري خلال الأسبوع السادس من النماء (الفتق السري الفيزيولوجي) Physiological umbilical herniation (الشكل 26.13).

دوران المعى المتوسط ROTATION OF THE MIDGUT

بالتزامن مع نموها الطولاني، تدور العروة المعوية الأولى حول محور يُشكله الشريان المساريقي العلوي (الشكل 25.13) عندما ينظر إليها من الأمام، يشاهد الدوران بعكس عقارب الساعة، ويبلغ حوالي 270° عند تمامه (الشكلان 24.13 و 25.13). حتى خلال الدوران يستمر تطاول العروة المعوية الدقيقة، ويشكل الصائم مع اللفائفي عدداً من العرى الملفلفة (الشكل 26.13). وكذلك يزداد طول الأمعاء الغليظة لكنها لا تشارك في ظاهرة التللف. يحدث الدوران أثناء الانفتاق (حوالي 90°) إضافة لحدوثه خلال رجوع العرى المعوية إلى ضمن جوف البطن (180° المتبقية) (الشكل 27.13).

الأولى أثناء الانفتاق، ويحدث دوران الـ 180° الباقية أثناء رجوع المعى إلى جوف البطن في الشهر الثالث.
ب. صورة بالمجهر الإلكتروني لمنظر جانبي لجنين فأر في المراحل نفسها تقريباً المشاهدة في (أ)، مع استئصال جدار الجسم والسلى، يشغل القلب (H) معظم الناحية الصدرية ويشغل الكبد (L) معظم البطن.
ج. منظر أمامي للجنين في (ب) لاحظ الحجم الكبير للكبد الذي يقوم بوظيفة مكونة للدم في هذا الوقت، والدوران البدئي للمعى المتوسط المنفتق. لاحظ أن الحجاب بين القلب والكبد قد استوصل.



الشكل 27.13: آ. منظر أمامي للعرى المعوية بعد دورانها 270° عكس عقارب الساعة - لاحظ تلفلف العرى المعوية الدقيقة وموضع البرعم الأعوري في الربع العلوي الأيمن من البطن. **ب.** منظر مشابه لـ (آ) والعرى المعوية في وضعها النهائي إن أنزياح الأعور والزائدة الدودية ذنباً يضعهما في الربع السفلي الأيمن من البطن.

رجوع العرى المفتوقة RETRACTION OF HERNIATED LOOPS

تبدأ العرى المعوية المفتوقة بالرجوع إلى جوف البطن خلال الأسبوع العاشر، ومع أن العوامل المسؤولة عن هذا الرجوع غير معروفة بدقة، فإنه يعتقد أن ارتداد الكلوة الموسطة، وتراجع نمو الكبد، وتوسع البطن تؤدي جميعها أدواراً هامة لحدوث هذا الرجوع.

الجزء الدائري من الصائم، هو الجزء الأول الذي يرجع إلى جوف البطن، ويأتي ليتوضع في الجانب الأيسر (الشكل 27.13) وتستقر العرى المعوية الرجعة أخيراً تدريجياً أكثر فأكثر نحو اليمين. إن البرعم الأعوري **cecal bud** الذي يظهر في حوالي الأسبوع السادس على شكل توسع مخروطي الشكل في الطرف الذنبسي من العروة المعوية الأولية، هو الجزء الأخير من المعى الذي يعود إلى جوف البطن. ويتوضع مؤقتاً في الربع العلوي الأيمن أسفل الفص الأيمن للكبد مباشرة (الشكل 27.13) ومن هنا يتزل إلى ضمن الحفرة الحرقفية اليمنى، واضعاً القولون الصاعد والثنية الكبدية على الجانب الأيمن من جوف البطن.

(الشكل 27.13 ب). وتُشكّل النهاية القاصية للبرعم الأعوري خلال هذه العملية رتجاً ضيقاً، هو الزائدة الدودية appendix (الشكل 28.13).



الشكل 28.13: مراحل متتالية في نضج الأعور والزائدة الدودية. أ. 7 أسابيع. ب. 8 أسابيع. ج. ولید حديث الولادة.

ولما كانت الزائدة تتطوّر خلال نزول القولون، فإن موضعها النهائي كثيراً ما يكون خلف الأعور أو القولون، ويدعى هذا التوضع للزائدة الوضع خلف الأعور أو خلف القولون، على التوالي (الشكل 29.13) retrocecal retrocolic

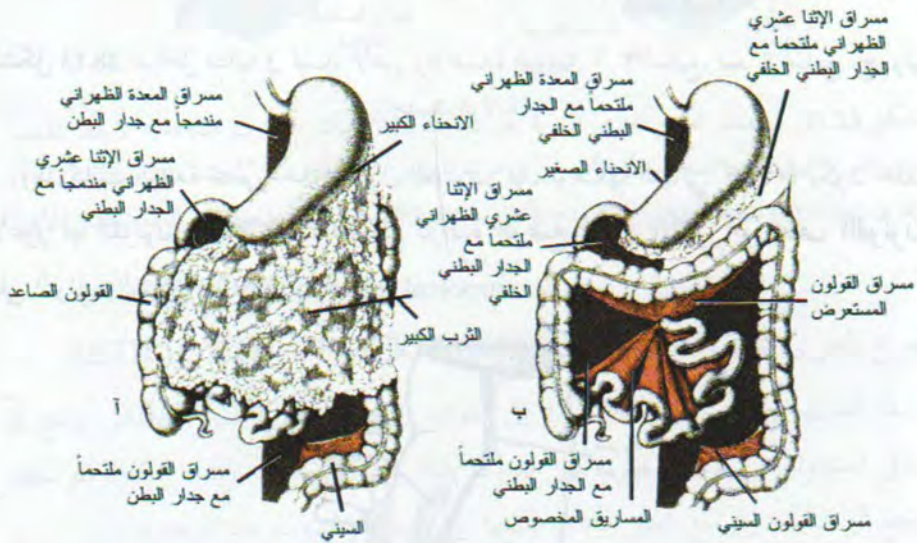


الشكل 29.13: المواضع المختلفة للزائدة الدودية: تكون الزائدة خلف الأعور أو خلف القولون في حوالي 50% من الحالات.

مساريق العرى المعوية MESENTERIES OF THE INTESTINAL LOOPS

يخضع مسراق العروة المعوية الأولية، أي المساريق المخصوصة mesentery proper،

لتبدلات عميقة أثناء دوران الأمعاء وتلففها. عندما يتحرك الطرف الذنبى للعروة إلى الجانب الأيمن من جوف البطن، فإنَّ المساريق الظهرانية تنفتل حول منشأ الشريان المساريقي العلوي. (الشكل 24.13). ويبلغ الجزءان الصاعد والنازل من القولون مواضعهما المحددة فيما بعد، وتضغط مساريقهما على صفاق الجدار البطنى الخلفي (الشكل 30.13). وبعد التحام طبقاتهما، يتعلق القولون الصاعد والنازل في وضع خلف الصفاق على نحو دائم. وعلى أي حال تبقى الزائدة، والنهاية السفلية للأعور، والقولون السيني محتفظة كلٌّ منها بمساريقها الحرة (الشكل 30.13 ب).

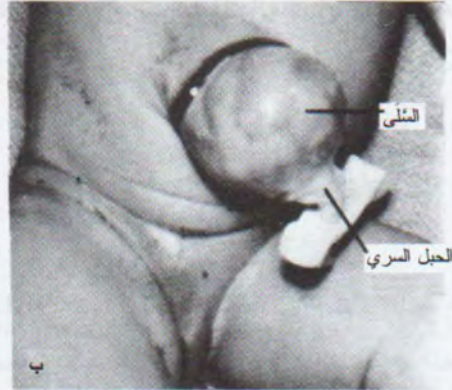
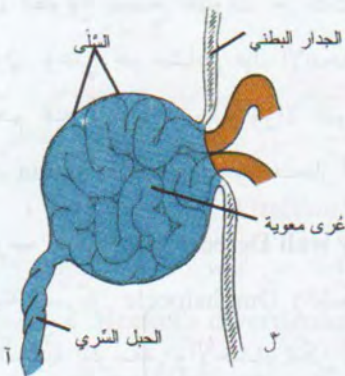


الشكل 30.13: منظر جيهي للعرى المعوية مع (آ) وبعد استئصال (ب) الثرب الكبير. (المناطق الرمادية) هي أجزاء من المساريق الظهيرية التي التحمت مع الجدار البطني الخلفي. لاحظ خط الاتصال مع المساريق ذاتها.

إنّ مصير مساريق القولون المستعرض مختلف. فهو يلتحم مع الجدار الخلفي للشرب الكبير (الشكل 13.13) لكنّه يحافظ على حركيته. يمتد خطّ اتصاله في النهاية من الثنية الكبدية للقولون الصاعد إلى الثنية الطحالية للقولون النازل. (الشكل 30.13ب).

أما مساريق العرى الصائمية للفاثية فتكون في البداية متمادية مع مساريق القولون الصاعد، (الشكل 21.13) عندما يلتحم مسراق القولون الصاعد مع الجدار البطني الخلفي،

فإن مساريق العرى الصائمية اللفائفية تحصل على خط اتصال جديد يمتد من الناحية التي يصبح عندها الاثنا عشري (العفج) داخل الصفاق إلى الموصل اللفائفي الأعوري (الشكل 30.13 ب).



الشكل 31.13: آ. قيلة سُرّية تظهر فشل العرى المعوية في الرجوع إلى جوف البطن بعد الانفتاق الفيزيولوجي. العرى المعوية مُغطّاة بالسّلى. ب. قيلة سُرّية عند وليد. ج. وليد مصاب بانشقاق البطن الخلقي. العرى المعوية رجعت إلى جوف البطن لكن انفتقت ثانية عبر جدار البطن، إلى اليمين عادة من السرة في ناحية الوريد السري الأيمن المتكس. وخلافاً للقيلة السرية فهذا العيب غير مغطى بالسّلى.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

شذوذات المساريق Abnormalities of the Mesenteries

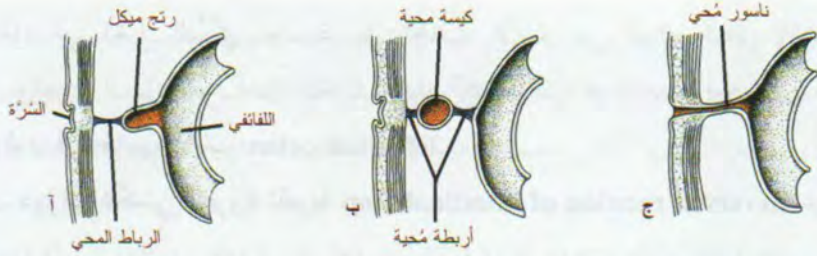
يلتحم القولون الصاعد في الحالة السوية، عدا جزئه الأكثر ذنباً، (حوالي 1 إنش)، إلى

الجدار البطنى الخلفى ويُغطى بالصفاق على سطحه الأمامى وسطحية الجانبين. ينجم عن بقاء جزء من مسراق القولون وجود أعور متحرك **Mobile cecum**، وفي الشكل الأشد تحركاً، يفشل مسراق القولون الصاعد في الالتحام مع جدار الجسم الخلفى، فمثل هذا المسراق الطويل يسمح بحدوث حركات شاذة للمعى، وحتى انفتال **Volvulus** الأعور والقولون. وعلى نحو مشابه، فإن الالتحام غير التام للمساريق إلى جدار الجسم الخلفى يمكن أن ينجم عنه وجود جيوب وراء القولون خلف مسراق القولون الصاعد، فالفتق وراء القولون **retrocolic hernia** هو احتجاز أجزاء من المعى الدقيق خلف مسراق القولون.

عيوب جدار البطن Body wall Defects

القليلة السرية: **Omphalocele** (الشكل 31.13 آ وب) تتضمن انفتاق أحشاء بطنية عبر الحلقة السرية المتوسعة، والأحشاء يمكن أن تشمل الكبد أو الأمعاء الدقيقة والغليظة أو المعدة أو الطحال أو المرارة، وتكون مغطاة بالسلى. سبب هذا العيب هو فشل المعى في الرجوع إلى جوف الجسم من انفتاقه الفيزيولوجي أثناء الفترة من الأسبوع السادس إلى الأسبوع العاشر. تحدث القليلة السرية عند 2.5/10.000 ولادة وتترافق بمعدل عالٍ للوفيات 25% وتشوهات شديدة مثل الشذوذات القلبية 50% وعيوب الأنبوب العصبي 40% ويوجد عند حوالي نصف الرضع الأحياء المصابين بقليلة سرية شذوذات صبيغية.

انشقاق البطن الخلفى **Gastroschisis** (الشكل 31.13 ج) هو انفتاق محتويات بطنية عبر جدار البطن مباشرة إلى ضمن الجوف السلوي، ويحدث وحشي السرة في الجانب الأيمن عادة، عبر ناحية ضُعفت بتردي الوريد السري الأيمن، الذي يختفي في الحالة السوية. ولا تكون الأحشاء مغطاة بالصفاق أو السلى، ويمكن أن تتأذى الأمعاء بتعرضها للسائل السلوي. يحدث انشقاق البطن الخلفى عند 1/10.000 ولادة، لكن يزداد معدل حدوثه، لاسيما بين النساء الشابات، ويمكن أن يعزى هذا الازدياد إلى استخدام الكوكايين. وخلافاً للقليلة السرية، فإن انشقاق البطن الخلفى لا يترافق بشذوذات صبيغية أو عيوب وخيمة أخرى، لذا فمعدل البقاء ممتاز. يؤدي الإنفتال (دوران المعى) لإعاقة التروية الدموية مسبباً موت أجزاء كبيرة من الأمعاء، ويمكن أن تؤدي لوفاة الجنين.



الشكل 32.13: بقايا القناة المحية آ. رُتْج ميكل أو الرُتْج اللِفافي مع حبل ليفي (الرُباط المحي). ب. الكيسة المحية مرتكزة على السُرّة وجدار اللِفافي بالأربطة المحية. ج. ناسور محي يصل ما بين لمعة اللِفافي والسُرّة.

شذوذات القناة المحية Vitelline Duct Abnormalities

يبقى جزء صغير من القناة المحية عند 2 إلى 4% من الناس، مُشكّلاً جيباً خارجياً من اللِفافي، هو رُتْج ميكل **Meckel's diverticulum, ileal diverticulum** أو الرُتْج اللِفافي (الشكل 32.13آ). عند البالغ: يتوضع هذا الرُتْج على بعد 40-60 سم تقريباً عن الصمام اللِفافي الأعوري عند الحافة المقابلة للمسراق في اللِفافي، ولا يُسبب عادة أي أعراض. ولكن، عندما يحتوي على نسيج بنكرياسي منتبذ أو مخاطية معدية منتبذة، فقد يتسبب بحدوث تقرح أو نزف أو حتى الانثقاب. تتحول نهايتا القناة المحية أحياناً إلى حبال ليفية بينما يُشكّل الجزء المتوسط كيسة كبيرة. هي كيسة معوية **enterocystoma** أو الكيسة المحية **vitelline cyst** (الشكل 32.13ب) ولما كانت الحبال الليفية تحتاز الجوف الصّفافي، فيمكن للعري المعوية أن تنفتل حول الشرائط الليفية وتصبح مسدودة، وينجم عن ذلك الاختناق أو الانفتال. في حالات أخرى، تبقى القناة المحية سالكة على كامل طولها، مشكّلة بذلك اتصالاً مباشراً بين السُرّة والسبيل المعوي. ويعرف هذا الشذوذ باسم **nasor sari** أو **umbilical fistula** أو **vitelline fistula** (الشكل 32.13ج) ويمكن عند ذلك أن نشاهد مفرزات برازية عند السُرّة.

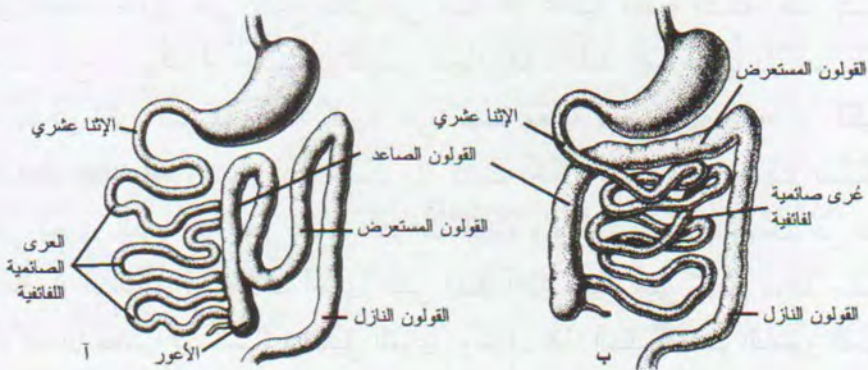
عيوب دوران المعى Gut Rotation Defects

دوران شاذ للعروة المعوية يمكن أن يؤدي لانفتال الأمعاء (الانفتال **volvulus**) وإعاقة التروية الدموية. تدور العروة المعوية الأولية في الحالة السوية 270° عكس عقارب الساعة. يبلغ الدوران أحياناً 90° فقط وعندئذ فإن القولون والأعور، وهي الأجزاء الأولى من المعى

التي تعود من الجبل السُرّي، وتستقر في الجانب الأيسر من جوف البطن (الشكل 33.13آ)، والعرى التي تعود أخيراً تتحرك عندئذٍ أكثر فأكثر نحو اليمين وينجم عن ذلك حالة القولون في الجانب الأيسر **left sided colon**.

يحدث دوران عكسي للعروة المعوية **Reversed rotation of intestinal loop** عندما تدور العروة المعوية 90° مع عقارب الساعة. يمرّ القولون المستعرض خلف الإثنا عشري في هذا الشذوذ (الشكل 33.13ب) ويتوضع خلف الشريان المساريقي العلوي.

ازدواج العرى المعوية والكيستات Duplications of intestinal loop and cysts ازدواج العرى المعوية والكيستات. وأكثر ما توجد في ناحية اللفائفي، حيث يمكن أن يتراوح طولها من قطعة طويلة إلى رتج صغير، تحدث الأعراض عادة باكراً خلال الحياة، وتتصاحب عند 33% من المصابين بما بوجود عيوب أخرى مثل الرتوق المعوية، والشرح الأرتق، وانشقاق البطن الخلقي، والقيلة السُرّية. إن سببها غير معروف، مع أنّها قد تنشأ عن تكاثر شاذ للمتن المعوي.

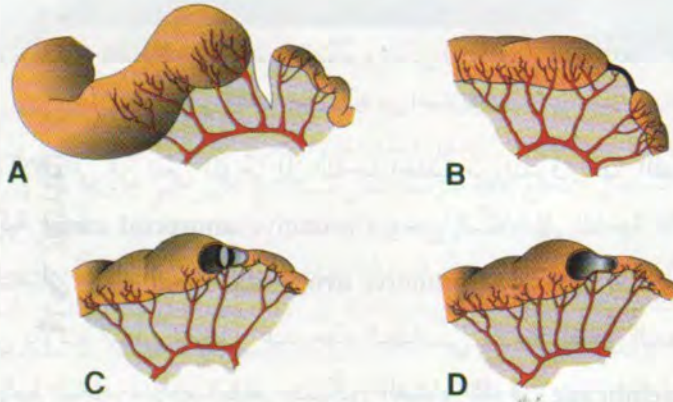


الشكل 33.13: آ. دوران شاذ للعروة المعوية الأولية. القولون في الجانب الأيسر من البطن، والعرى المعوية الدقيقة في الجانب الأيمن، اللفائفي يدخل الأعور من جانبه الأيمن، ب. العروة المعوية الأولية تدور 90° مع عقارب الساعة (دوران عكسي) يمر القولون المستعرض خلف العفج.

رتوق المعى وتضيقاته Gut Atresias and stenoses

يمكن أن تحدث الرتوق والتضيقات في أي ناحية من الأمعاء ويحدث معظمها في الإثنا عشري، ويحدث القليل منها في القولون، وتحدث بنسبة متساوية في الصائم واللفائفي

(1500/1 ولادة). ربما تحدث الرتوق في الإثنا عشري العلوي بسبب نقص إعادة التقني ثانية Recanalization (الشكل 18.13) وبدءاً من الجزء القاصي للإثنا عشري وبتجاه الذنب (ذنبياً) يصبح السبب الأكثر احتمالاً لحدوثها الحوادث الوعائية **vascular accidents**. قد تنجم هذه الحوادث عن سوء الدوران، والانفتال وانشقاق البطن الخلقي والقيلة السرية، وغيوب أخرى. ونتيجة لذلك، تعاق التروية الدموية إلى ناحية من المعى فيموت هذا الجزء. تغيب ناحية من المعى في 50% من هذه الحالات ويبقى في 20% منها حبل ليفي (الشكل 34.13 أ و ب) ويوجد التضيق في 20% غيرها، مع حجاب رقيق يفصل القطعة الكبيرة عن الصغيرة من المعى (الشكل 34.13 ج) وتُشكّل التضيقات والرتوق المتعددة بقية 10% من هذه العيوب، بمعدل 5% لكل منهما (الشكل 34.13 د). يشكل رُتق قشرة التفاح **Apple peel atresia** 10% من الرتوق. ويكون الرتق في الصائم الداني. وتكون الأمعاء قصيرة، وأما الجزء القاصي بعد العيب فيكون مُلتفّاً حول بقية مساريقية (الشكل 35.13) ينخفض الوزن عند الرضع المصابين بهذا العيب ويصابون بشذوذات أخرى.



الشكل 34.13: الرتوق والتضيقات المعوية الأكثر حدوثاً **A** الأكثر شيوعاً وتحدث في 50% من الحالات، **B** و **C** تحدث بنسبة 20% لكل حالة و **D** تحدث في 5% من الحالات. يحدث معظمها بسبب حوادث وعائية، يمكن أن تحدث الإثنا عشري العلوي بسبب عدم كفاية فتح للমেة ثانية. الرتوق (**A** و **B** و **C**) تحدث في 95% من الحالات والتضيقات (**D**) في 5% فقط.

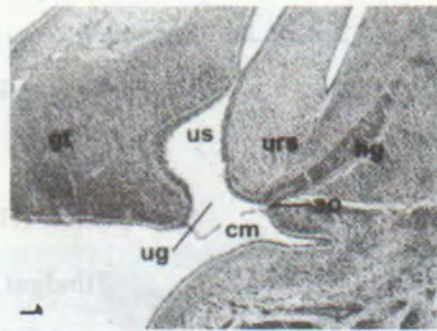
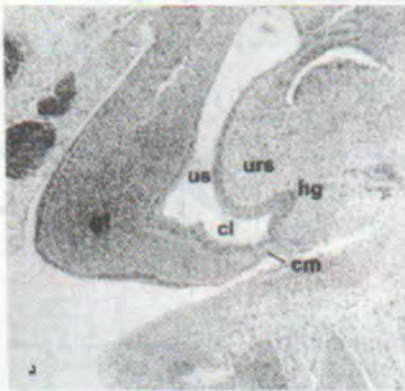
المعَى المؤخَّر Hindgut

ينشأ عن المعَى المؤخَّر الثلثُ القاصي من القولون المستعرض والقولون النازل والسيني والمستقيم، والقسم العلوي من القناة الشرجية. وكذلك يتشكل من الأديم الباطن للمعَى المؤخَّر البطانة الداخلية للمثانة والإحليل (انظر الفصل 14).



الشكل 35.13: رتق قشرة التفاح الذي يحدث في الصائم ويشكل 10% من رتوق الأمعاء. الجزء المصاب من المعَى ملتحف حول بقية من المساريق.

يدخل الجزء الانتهائي من المعَى المؤخَّر إلى الناحية الخلفية من المذرق، فهو القناة الشرجية المستقيمىة الأولية **primitive anorectal canal** ويدخل السقاء إلى الناحية الأمامية، فهو الجيب البولي التناسلي الأولي **primitive urogenital sinus** الشكل (36.13) المذرق نفسه هو جوف مبطن بالأديم الباطن ومغطى عند حده البطناني بالأديم الظاهر السطحي. يقوم هذا الحد بين الأديم الباطن والأديم الظاهر بتشكيل الغشاء المذرقى **cloacal membrane**. (الشكل 36.13) هناك طبقة من الأديم المتوسط، هي الحاجز البولي المستقيمي **urorectal septum** تفصل الناحية ما بين السقاء والمعَى المؤخَّر، يشق هذا الحاجز من اندماج الأديم المتوسط المغطى للكيس المحي والمحيط بالسقاء (الشكلان 12.13 و 36.13) عندما يستمر الجنين بالنمو ويستمر الإنطواء الذنبى، فإن ذروة الحاجز البولي المستقيمي تأتي لتتوضع قريبة من الغشاء المذرقى، مع أن البنتين لاتماسان مطلقاً (الشكل 36.13 B و D). يتميز الغشاء



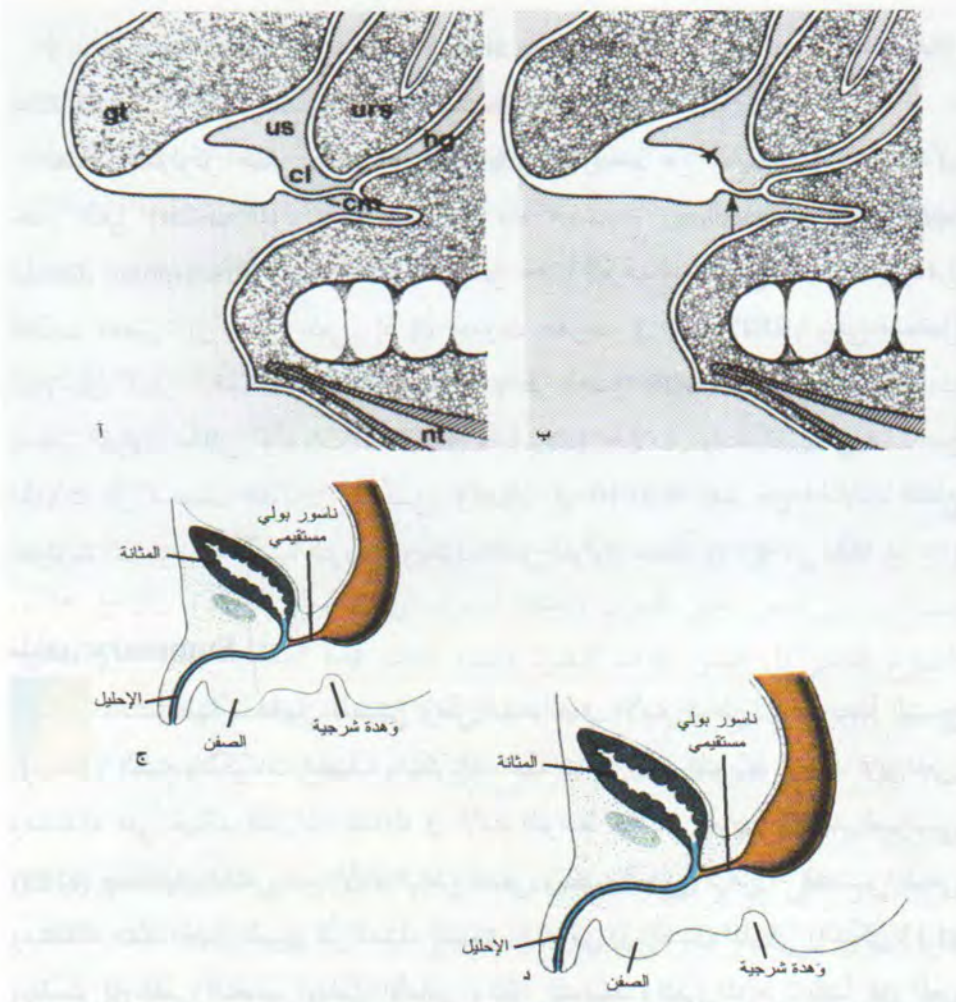
الشكل 36.13: الناحية المذرقية عند أجنة بمراحل نماء متعاقبة. آ. يدخل المعى المؤخر الجزء الخلفي للمذرق، أي القناة الشرجية المستقيمة مستقبلاً، ويدخل السقاء الجزء الأمامي، أي الجيب البولي التناسلي مستقبلاً. يتشكل الحاجز البولي المستقيمي باندماج الأديم المتوسط المغطى للسقاء مع الكيس الخفي (الشكل 1.13د) الغشاء المذرق الذي يُشكل الحد البطناني للمذرق، مؤلف من الأديم الظاهر والأديم الباطن ب. مع استمرار الانطواء الذنبي للجنين، يتحرك الحاجز البولي المستقيمي إلى قرب الغشاء المذرق، لكن لا يتماس مطلقاً مع هذه البنية. ج. يدفع تطاول الحدية التناسلية بالجزء البولي التناسلي من المذرق إلى الأمام. يُخلق تحطم الغشاء المذرق فتحة للمعى المؤخر وفتحة للجيب البولي التناسلي. تُشكل ذروة الحاجز البولي المستقيمي الجسم العجاني. د. مقطع هستولوجي عبر الناحية المذرقية لجنين بشري بعمر (6) أسابيع مشابه لما في ب. للمذرق (cl) ناحية خلفية أصغر عند فتحة المعى المؤخر (hg) وناحية أمامية أكبر هي الجيب البولي التناسلي us. يقسم الحاجز البولي المستقيمي (urs) المنطقتين جزئياً، ويشكل الغشاء المذرق (cm) حداً عند الطرف الذنبي من الجوف المذرق هو الحدية التناسلية (gt). هـ. مقطع هستولوجي عبر الناحية المذرقية لجنين بشري بعمر (7) أسابيع يشبه ج وفيه يتوضع الحاجز البولي المستقيمي urs قريباً من الغشاء المذرق (cm) والذي ابتداءً لتسوه بالتحطم مخلقاً الفتحة الشرجية (ao) للمعى المؤخر (hg) وفتحة منفصلة للجيب البولي التناسلي (us). تشكل ذروة الحاجز البولي المستقيمي الجسم العجاني. سيغير نمو الحدية التناسلية (gt) شكل الجيب البولي التناسلي، الذي سينغلق في النهاية بالتحام الطبقات الإحليلية في الذكر. ستبقى الفتحة عند الأنثى مشكلة الدهليز إلى المهبل والإحليل (انظر الفصل 14)

المذرق في نهاية الأسبوع السابع، فتتشكل الفتحة الشرجية للمعَى المؤخَّر والفتحة البطنانية للحبيب البولي التناسلي. وما بين هاتين، تُشكّل ذروة الحاجز البولي المستقيمي الجسم العجاني (الشكل 36.13 ج وهـ). وفي هذا الوقت يُغلق تكاثر الأدم الخارجي الناحية الأكثر ذنبية caudalmost في القناة الشرجية. وخلال الأسبوع التاسع، يعاد فتح (تقنية) الناحية للمرة الثانية Recanalization. وهكذا ينشأ الجزء الذنبية من القناة الشرجية في الأدم الظاهر، ويُروى بالشرابين المستقيمية السفلية وهي فروع من الشرايين الفرجية الباطنة. أما الجزء الرأسي من القناة الشرجية فينشأ في الأدم الباطن ويروى بالشرابين المستقيمي العلوي وهو استمرار للشرابين المساريقي السفلي، أي شريان المعَى المؤخَّر. ويتمثل الموصل بين ناحية الأدم الباطن وناحية الأدم الظاهر من القناة الشرجية بالخط الممشط مباشرة أسفل الأعمدة الشرجية. تبدّل الظهارة من ظهارة اسطوانية إلى ظهارة حرشفية مطبقة عند هذا الخط.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

شذوذات المعَى المؤخَّر Hindgut abnormalities

رتوق ونواسير مستقيمية شرجية Rectoanal atresias and fistulas تحدث الرتوق والنواسير المستقيمية الشرجية بنسبة 5000/1 وليد حي وتنجم عن شذوذات في تشكّل المذرق. فإذا كان الجزء الخلفي من المذرق صغيراً جداً أي الغشاء المذرق الخلفي قصيراً، عندها تتزاح فتحة المعَى المؤخَّر إلى الأمام، وإذا كان العيب في المذرق صغيراً، يكون الانزياح صغيراً، ولذا تكون فتحة المعَى المؤخَّر منخفضة إلى ضمن المهبل أو الإحليل (الشكلان 37.13 أ وب) وإذا كانت الناحية الخلفية للمذرق صغيرة جداً، ينزاح موضع فتحة المعَى المؤخَّر إلى الأمام أكثر إلى موضع أعلى (الشكل 37.13 ج) أي تنجم الرتوق والنواسير المستقيمية الشرجية عن التوضع المتبذ للفتحة الشرجية وليس عن عيوب في الحاجز البولي المستقيمي. والآفات السفلية (المنخفضة) شائعة بمقدار الضعف عن تلك العالية، وتلك المتوسطة بينهما هي الأقل شيوعاً. يصاب حوالي 50% من الأطفال المصابين برتوق مستقيمية شرجية بعيوب ولادية أخرى.



الشكل 37.13: آ. نماء سوي لناحية المذرق عند جنين 7 أسابيع. الجزء الأمامي من المذرق (cl) يُشكّل الجيب البولي التناسلي (us) ويمتد الجزء الخلفي إلى فتحة المعى المؤخر (hg). الغشاء المذرق (cm) يُغلق المذرق ويمتد للخلف تحت نهاية المعى المؤخر. (ura) الحاجز البولي المستقيمي. (nt) الأنبوب العصبي. (gt) الحديبية التناسلية. **ب.** ناحية المذرق عند جنين (7) أسابيع يُظهر تناقص حجم الجزء الخلفي من المذرق وتقاصر الغشاء المذرق (السهم). يتسبب مثل هذا العيب بتوضع متبذد للفتحة الشرجية في الجيب البولي التناسلي (رأس السهم) وناسور بولي مستقيمي منخفض. **ج.** ناسور بولي مستقيمي عال ناجم عن تناقص كبير في حجم الجزء الخلفي للمذرق والغشاء المذرق الذي يزيح فتحة المعى المؤخر إلى الأمام أكثر. **د.** رتق الشرج. تفشل القناة الشرجية في إعادة التّقني ثانية Recanalization, تاركةً حاجباً بين الجزء العلوي والسفلي للقناة الشرجية.

لا توجد فتحة شرجية في رَقَق الشرج **imperforate anus**. ويحدث بسبب عدم كفاية إعادة التقنبي في الجزء السفلي من القناة الشرجية (الشكل 13.37د).
تَضَخُّم القولون الخلقي Congenital megacolon ينجم عن غياب العقد اللاوِدِيَّة في جدار المَعَى (تضخُّم القولون الَّلَاعَقْدِي أو داء هيرشبرنغ aganglionic megacolon Hirschsprung disease). تشتق هذه العقد من خلايا العرف العصبي التي تهاجر من الطَّيَّات العصبية إلى جدار المَعَى. إذ إنّ حدوث طفرات في الجين RET، وهي مستقبل التيروسين كيناز المُكَلَّفة بحجرة الخلايا العُرفِيَّة (انظر الفصل 19)، يمكن أن يؤدي لحدوث تَضَخُّم القولون الخلقي. ويُصاب المستقيم في معظم هذه الحالات، ويمتد العيب في 80% من الحالات إلى منتصف القولون السيني. وتصاب في 10-20% فقط من الحالات القِطَع القولونية المستعرضة واليمينية التوضع. ويكون كامل القولون مصاباً في 3% من الحالات.

ملخص Summary

تنشأ ظهارة الجهاز الهضمي ومَتَن مشتقاته في الأديم الباطن، بينما ينشأ النسيج الضام والمكوّنات العضلية والمكوّنات الصَّفَاقِيَّة في الأديم المتوسّط. يعتمد تمايز المَعَى ومشتقاته على جينات التأثيرات المتبادلة في الأديم المتوسّط والتي يَحْرُضُها القنفذ الصوتي (SHH) hedgehog المفرز من الأديم الباطن للمَعَى وينظّم التَّعْصِي الرأس - الذنبِي للمَعَى ومشتقاته. يمتد الجهاز المعوي من الغشاء الفموي البلعومي إلى الغشاء المذريقي (الشكل 1.13) وينقسم إلى المَعَى البلعومي والمَعَى الأمامي والمَعَى المتوسّط والمَعَى المؤخر. ينشأ عن المَعَى البلعومي البلعوم والغدد المرتبطة به (انظر الفصل 15).

ينشأ عن المَعَى الأمامي foregut المريء والرَّغامي والبرعمان الرئويان والمعدة، والجزء الدَّانِي من الإثنا عشري حتى مدخل قناة الصفراء. إضافة إلى أن الكبد والبنكرياس والجهاز الصفراوي تتنامى كانباتات من ظهارة الأديم الباطن للجزء العلوي من الإثنا عشري (الشكل 15.13) ولما كان الجزء العلوي من المَعَى الأمامي يُقسَم بحاجز (هو الحاجز الرَّغامي المريئي) إلى المريء في الخلف والرَّغامي والبرعم الرئوي في الأمام، فيمكن أن ينجم عن انزياح الحاجز وجود فتحات شاذة بين الرَّغامي والمريء. تتمايز حبال الكبد الظهارية

والجهاز الصفراوي التي تنامت خارجاً إلى داخل الحاجز المستعرض (الشكل 15.13)، إلى المتن. وتنشأ الخلايا المكونة للدم (الموجودة في الكبد بكميات أكبر قبل الولادة منها بعد الولادة) وخلايا كوبفر وخلايا النسيج الضام في الأديم المتوسط. تنامي البنكرياس من البرعم البطناني والبرعم الظهراني اللذين يلتحمان لاحقاً ليشكلان البنكرياس الحقيقية (الشكلان 21.13 و 22.13). يحيط الجزآن بالإثنا عشري أحياناً (البنكرياس الحلقية) مسببين انسداد الأمعاء (الشكل 23.13).

يُشكّل المعى المتوسط **midgut** العروة المعوية الأولية (الشكل 24.13) التي ينشأ عنها الجزء القاصي من الإثنا عشري بعد مدخل قناة الصفراء، وتستمر إلى موصل الثلثين الدانيين من القولون المستعرض مع الثلث القاصي. تبقى العروة الأولية عند قمته على اتصال مفتوح مؤقتاً مع الكيس المحي عبر القناة المحيية. تنمو العروة بسرعة كبيرة خلال الأسبوع السادس، بحيث تبرز إلى ضمن الحبل السري (انفتاح فيزيولوجي) (الشكل 26.13). وترجع خلال الأسبوع العاشر إلى ضمن جوف البطن. وبينما تحدث هذه العمليات تدور عروة المعى المتوسط (270°) عكس عقارب الساعة (الشكل 25.13). ومن الشذوذات الشائعة، بقايا القناة المحيية، وفشل المعى المتوسط في الرجوع إلى جوف البطن، وسوء الدوران، والتضييق وازدواج أجزاء من المعى.

تنشأ عن المعى المؤخر **hindgut** المنطقة الممتدة من الثلث القاصي للقولون المستعرض إلى الجزء العلوي من القناة الشرجية. ينشأ الجزء القاصي من القناة الشرجية عن الأديم الظاهر. يدخل المعى المؤخر إلى الناحية الخلفية من المذرق (القناة الشرجية مستقبلاً)، ويدخل السقاء إلى الناحية الأمامية (الجيب البولي التناسلي مستقبلاً) ويوفر تحطّم الغشاء المذرقى المغطي لهذه المنطقة حدوث اتصال مع الوسط الخارجي للشرج وللجيب البولي التناسلي. إنّ الشذوذات في حجم الناحية الخلفية للمذرق تزيد مدخل الشرج إلى الأمام، وتسبب حدوث نواسير ورتوق مستقيمية مهبلية ومستقيمية إحليلية (الشكلان 63.13 و 37.13).

مشاكل للحل

1. أظهر التصوير بالصّدى قبل الولادة وجود مَوّه السّلى *Polyhydramnios* في الأسبوع

- السادس والثلاثين، وعند الولادة وجد عند الرضيع كميات كبيرة من السوائل في الفم وصعوبة في التنفس. ما العيب الولادي الذي قد يكون وراء هذه الموجودات؟
2. أظهر التصوير بالصدى (الإيكو) قبل الولادة عند جنين بعمر (20) أسبوعاً وجود كتلة على الخط الناصف يبدو أنها تحتوي الأمعاء ومحاطة بغشاء. ما التشخيص التي تقترحه؟ وما هو الإنذار عند هذا الرضيع؟
3. تبين عند الولادة وجود عقي في مهبل الوليدة، ولا توجد فتحة شرجية. أي نمط من العيوب الولادية لدى هذه الرضعة. وما هو منشؤها الجنيني؟

قراءات مقترحة

- Apelqvist A, Ahlgren U, Edlund H: Sonic hedgehog directs specialized mesoderm differentiation in the intestines and pancreas. *Curr Biol* 7:801, 1997.
- Braslett C, Ellis H: Transposition of the viscera. *Clin Anat* 4:139, 1991.
- Duncan SA: Transcriptional regulation of liver development. *Dev Dynam* 219:131, 2000.
- Galloway J: A handle on handedness. *Nature (Lond)* 346:223, 1990.
- Gualdi R, Bossard P, Zheng M, Hamada Y, Coleman JR, Zaret KS: Hepatic specification of the gut endoderm in vitro: cell signaling and transcriptional control. *Genes Dev* 10:1670, 1996.
- Kluth D, Hillen M, Lambrecht W: The principles of normal and abnormal hindgut development. *J Pediatr Surg* 30:1143, 1995.
- Nievelstein RAJ, Van der Werff JFA, Verbeek FJ, Vermeij-Keers C: Normal and abnormal development of the anorectum in human embryos. *Teratology* 57:70, 1998.
- Severn CB: A morphological study of the development of the human liver: 1. Development of the hepatic diverticulum. *Am J Anat* 131:133, 1971.
- Severn CB: A morphological study of the development of the human liver: 2. Establishment of liver parenchyma, extrahepatic ducts, and associated venous channels. *Am J Anat* 133:85, 1972.
- Sosa-Pineda B, Chowdhury K, Torres M, Oliver G, Gruss P: The Pax 4 gene is essential for differentiation of insulin producing β cells in the mammalian pancreas. *Nature* 386:399, 1997.
- St. Onge L, Sosa-Pineda B, Chowdhury K, Mansouri A, Gruss P: Pax 6 is required for differentiation of glucagon-producing α cells in mouse pancreas. *Nature* 387:406, 1997.
- Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM (eds): *Human Malformations and Related Anomalies*. New York, Oxford University Press, 1993.
- Torfs C, Curry C, Roeper P: Gastroschisis. *J Pediatr* 116:1, 1990.
- Vellguth S, van Gaudecker B, Muller-Hermelink HK: The development of the human spleen. *Cell Tissue Res* 242:579, 1985.
- Yokoh Y: Differentiation of the dorsal mesentery in man. *Acta Anat* 76:56, 1970.

الفصل الرابع عشر

الجهاز البولي التناسلي Urogenital System

يمكننا تقسيم الجهاز البولي التناسلي من الناحية الوظيفية إلى مكونين هما: الجهاز البولي والجهاز التناسلي. ولكنهما، من الناحيتين الجنينية والتشريحية متمازان على نحو صميمي. ينشأ كلاهما من حرف الأديم المتوسط على طول الوجه الخلفي بجوف البطن وفي البداية تدخل أقينتهما المفرغة جوفاً مشتركاً هو المذرق. (الشكل 1.13 آ - د).

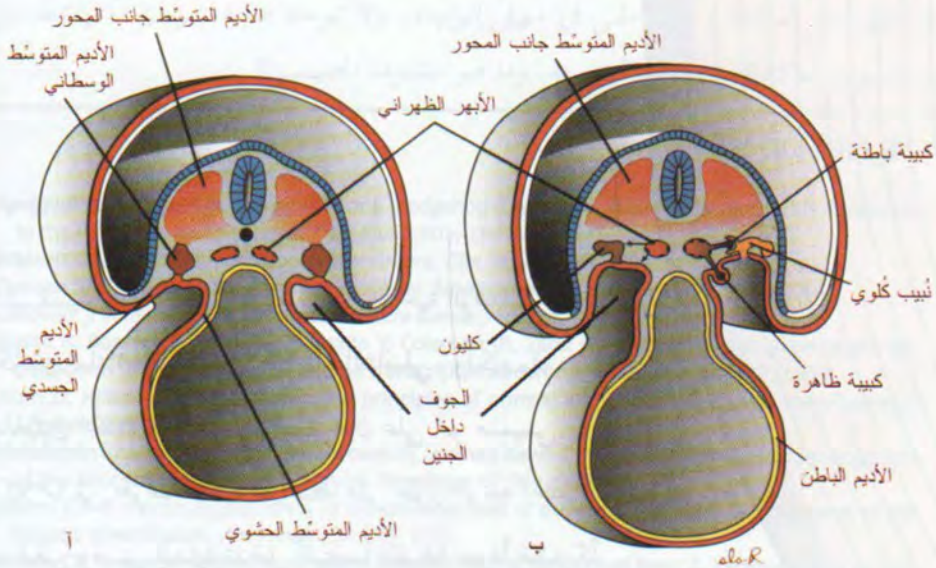
الجهاز البولي Urinary System

الأنظمة الكلوية KIDNEY SYSTEMS

ثمة ثلاث أنظمة كلوية متشابهة قليلاً تتشكل على التوالي من رأسية إلى ذنبية أثناء الحياة داخل الرحم عند الإنسان: هي سليفة الكلوة **pronephros** والكلوة المتوسطة **mesonephros** ، والكلوة التالية **metanephros**. أولى هذه المجموعات أثرية ردعية، ولا وظيفية، ويمكن أن تكون وظيفية لفترة قصيرة أثناء الفترة الجنينية المبكرة، وتشكل الثالثة الكلوة الدائمة.

سليفة الكلوة pronephros

تتمثل سليفة الكلوة في بداية الأسبوع الرابع بحوالي 7 إلى 10 مجموعات خلوية صلبة في الناحية الرقبية (الشكلان 1.14، 2.14) تشكل هذه المجموعات وحدات إفراز لاوظيفية، هي بضعات كلوية nephrotomes تضمحل قبل أن يتشكل المزيد من البضعات الذنبية. ومع نهاية الأسبوع الرابع، يكون قد اختفى كل مايدل على سليفة الكلوة.

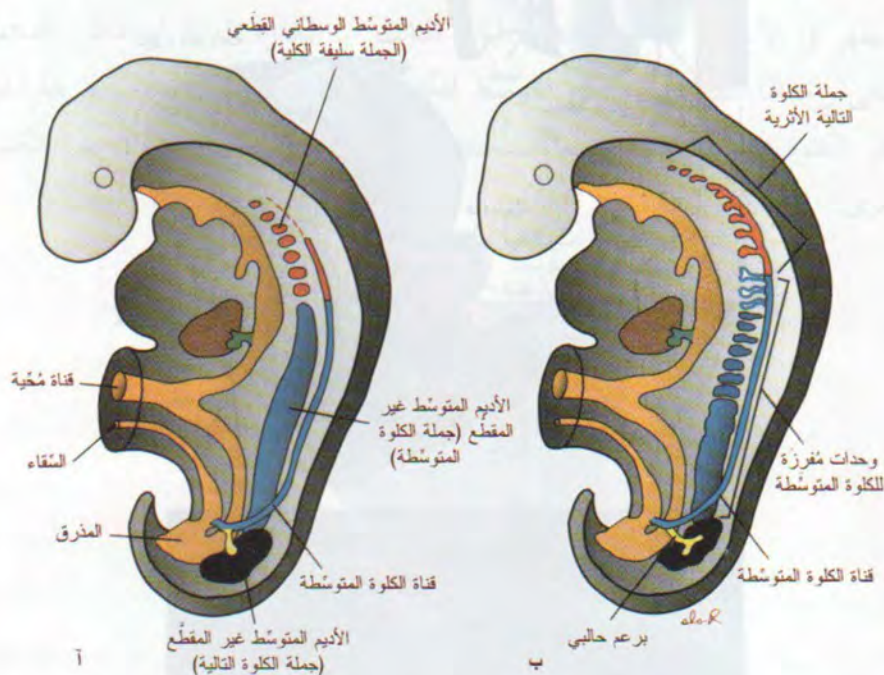


الشكل 1.14: مقطع مستعرض عبر جنين في مراحل مختلفة من النماء يُظهر تُشكّل النُبيبات الكلوية. أ. (21) يوماً. ب. (25) يوماً. لاحظ تُشكّل الكبيبات الظاهرة والباطنة والاتصال المفتوح ما بين الجوف داخل الجنين والنُبيب الكلوي.

الكلوة المتوسطة mesonephros

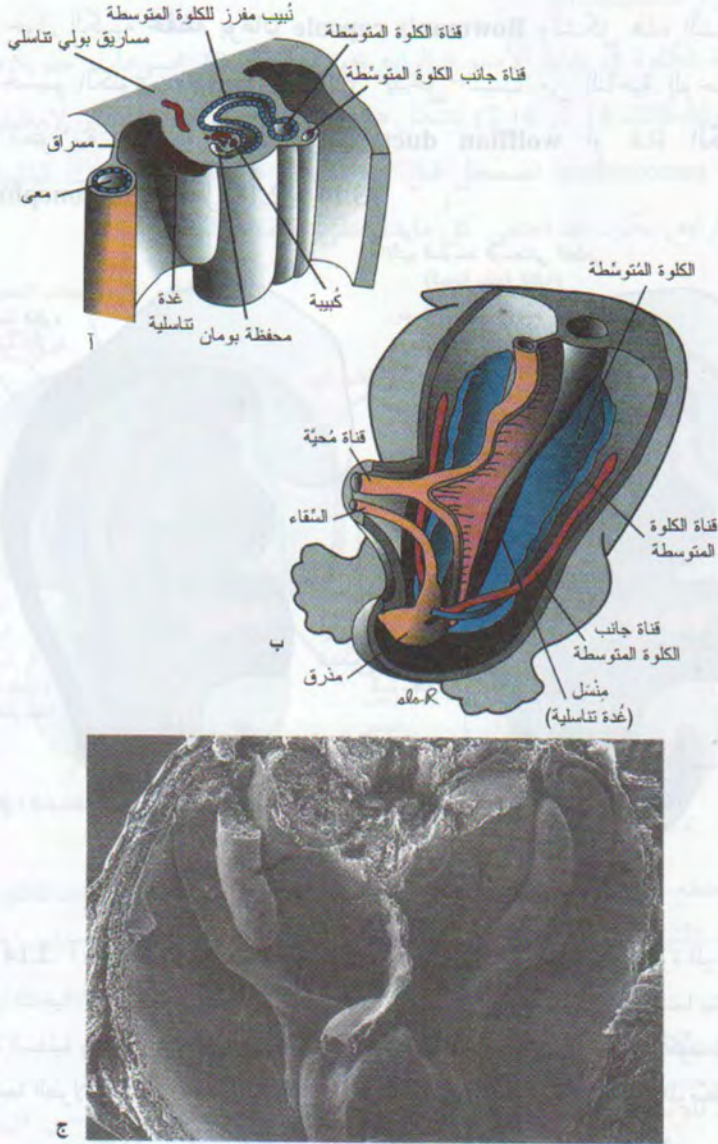
تشتق الكلوة المتوسطة وقنوات الكلوة المتوسطة من الأديم المتوسط الوسيطاني من القطع الصدرية العليا إلى القطنية العليا (L3) (الشكل 2.14). تبدأ أول النُبيبات المفرزة من الكلوة المتوسطة بالظهور مع بداية الأسبوع الرابع من النماء، وخلال ضهور جهاز سليفة الكلوة، والتي تتناول بسرعة، مشكلة عروة بشكل حرف S، ويحيط بها كفة من الشعيرات الدموية التي ستشكّل الكبيبة glomerulus عند حلّها الإنسي (الشكل 3.14). تُشكّل

النيبات حول الكبيبة محفظة بومان Bowman's capsule وتشكل هذه البُنى مجتمعة ما يُسمّى الجُسيم الكلوي renal corpuscle. يدخل النيب من الناحية الوحشية إلى القناة الجامعة الطولانية المعروفة بقناة وولف wolffian duct أو قناة الكلوة المُوسَّطة mesonephric duct (الشكل 2.14 و 3.14).



الشكل 2.14: أ. علاقة الأديم المتوسط الوسطاني بكل من سليفة الكلوة، والكلوة الوسطية، والكلوة التالية. في الناحية الرقبية والصدرية العليا يكون الأديم المتوسط الوسطاني قُطْعِيًّا، بينما يشكل في الناحية الصدرية السفلية والقطنية والعجزية كتلة صلبة من النسيج غير مُقْطَعَة، هي الجبل المكوّن للكلوة. لاحظ القناة الجامعة الطولانية النسي تتشكّل بداية سليفة الكلوة، تتشكل لاحقاً من الكلوة الوسطية. ب. التّيبات المفترزة في سليفة الكلوة والكلوة الوسطية عند جنين بعمر 5 أسابيع.

تشكّل الكلوة المتوسطة في منتصف الشهر الثاني عضواً يعضواً كبيراً على جانبي الخط الناصف (الشكل 3.14) وما كانت الغُدّة التناسليّة النّامية على جانبيه الإنسي فيتشكّل حَرَف من العضوين يُعرف بالحرف البولي التناسلي **urogenital ridge** (الشكل 3.14) بينما تبقى النّيبات الذّنيّة متمايضة، فإنّ النّيبات الرّأسيّة والكبيبات تبدي تغيّرات تنكسيّة،

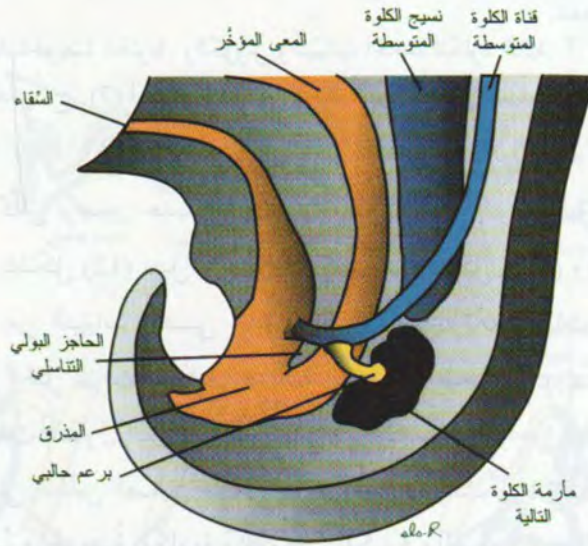


الشكل 3.14: آ. مقطع مستعرض عبر الحرف البولي التناسلي في الشاحبة الصدرية السفلية لجنين بعمر (5) أسابيع، يُظهر تشكّل بُيب إفرازي في الكلوة المتوسطة. لاحظ ظهور محفظة بومان وحرف الغدة التناسلية. ترتبط الكلوة المتوسطة والغدة التناسلية إلى الجدار البطنى الخلفي بمسراق بولي تناسلي عريض. ب. علاقة الغدة التناسلية مع الكلوة المتوسطة. لاحظ حجم الكلوة المتوسطة، تسير قناة الكلوة المتوسطة (قناة وولف) على طول الجانب الوحشي للكلوة المتوسطة. ج. صورة مجهرية إلكترونية تفريسية لجنين فأر يُظهر الحرف التناسلي (السهم) وقناة الكلوة المتوسطة (رؤوس الأسهم). K. الكلى.

ويكون معظمها قد اختفى مع نهاية الشهر الثاني. تبقى عدّة بَيَّبات ذنبية وقناة الكلوة الوسطية عند الذكر لتُشارك في تشكيل الجهاز التناسلي، ولكنها تختفي عند الأنثى (انظر الجهاز التناسلي ص 396).

الكلوة التالية: الكلوة النهائية Metanephros :The definitive Kidney

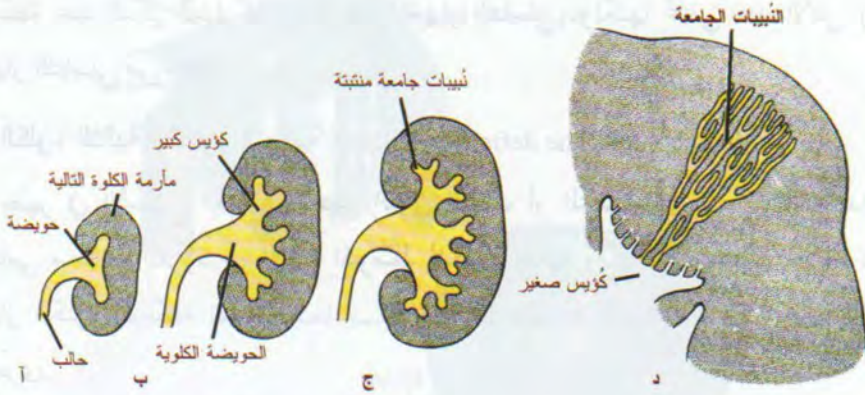
يظهر في الأسبوع الخامس العضو البولي الثالث أو الكلوة التالية أو الكلوة الدائمة، وتنامي وحداتها المفترزة من الأديم المتوسط للكلوة التالية (الشكل 4.14)، وبطريقة تنامي جهاز الكلوة الوسطية نفسه. بينما يختلف نماء مجموعة القنوات عن الأجهزة الكلوية الأخرى.



الشكل 4.14: العلاقة بين المعى المؤخر والمذرق في نهاية الأسبوع الخامس. يخترق البرعم الخالبي الأديم المتوسط للكلوة التالية (مآرمة Blastema).

الجملة الجامعة **collecting system** تنامي القنوات الجامعة للكلوة الدائمة من البرعم الخالبي، وهو انتبات من قناة الكلوة الوسطية قريباً من مدخلها إلى المذرق (الشكل 4.14) يخترق البرعم نسيج الكلوة التالية التي تنقلب فوق نهايته القاصية على شكل قلنسوة (الشكل 4.14). يتوسع البرعم لاحقاً، مشكلاً الحويضة الكلوية الأولية، وتنشطر إلى جزئين

رأسي وذنبني، هما الكؤوس الكبيرة مستقبلاً (الشكلان 5.14 آ وب).

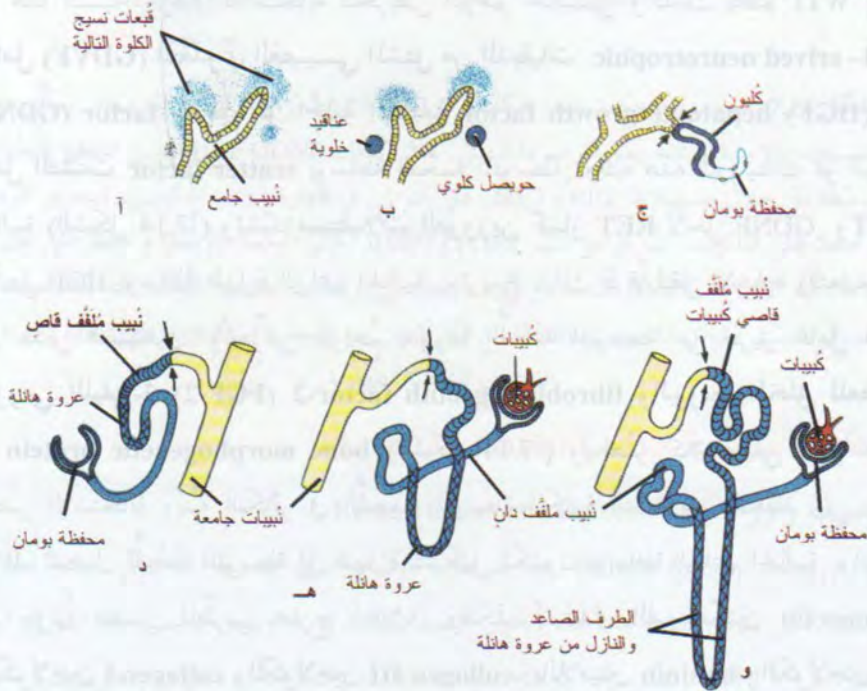


الشكل 5.14: نماء الحويضة الكلوية، والكؤوس والنبيبات الجامعة للكلوة التالية. آ. (6) أسابيع. ب. في نهاية الأسبوع السادس. ج. (7) أسابيع. د. ولید. لاحظ الشكل الهرمي للنبيبات الجامعة الداخلة إلى كأس صغير.

يُشكّل كل كأس برعمين جديدين خلال اختراقه لنسيج الكلوة التالية. تنابع هذه البراعم الانقسام إلى أن يتشكّل (12) جيلاً أو أكثر من النبيبات (الشكل 5.14) ويتشكّل خلال ذلك في المحيط المزيد من النبيبات حتى نهاية الشهر الخامس. تكبر نبيبات الانقسام الثاني وتمتص تلك من الجيل الثالث والرابع، مشكّلة الكؤوس الصغيرة minor calyces للحويضة الكلوية. وبعد ذلك تتناول النبيبات الجامعة للجيل الخامس في مراحل النماء المتقدمة والنامية جيداً وتتلاقى على الكأس الصغير، مشكّلة الهرم الكلوي (الشكل 5.14د) ينشأ عن البرعم الحالبسي الحالب والحويضة الكلوية والكؤوس الكبيرة والصغيرة وحوالي مليون واحد إلى ثلاثة ملايين من النبيبات الجامعة.

الجملة المفرغة Excretory system يغطّي كل نبيب جامع متشكّل حديثاً عند نهايته القاصية بقلنسوة نسيجية من الكلوة التالية metanephric tissue cap (الشكل 6.14آ). تحت التأثير التحريضي للنبيب، تشكّل خلايا القلنسوة النسيجية حويصلات صغيرة، هي الحويصلات الكلوية renal vesicles والتي تعطي بدورها نبيبات صغيرة شبيهة بحرف S (الشكل 6.14ب وج). تنمو شعيرات دموية ضمن الجيب على إحدى نهايتي الـ S

وتتمايز إلى كبيبات **glomeruli**. تُشكّل هذه النبيبات، مع كبيباتها، كُليونات **nephrons** أو وحدات مفرغة **excretory units**. تُشكّل النهاية الدانية لكل كليون محفظة بومان **Bowman's capsule** التي تُفرضُ بعمق بالكبيبة (الشكل 6.14 ج ود)، تُشكّل النهاية القاصية اتصالاً مفتوحاً مع أحد النبيبات الجامعة، وتُؤسّس لممر من محفظة بومان إلى الوحدة الجامعة. يؤدي التطاول المستمر للنبيب المفرز إلى تشكّل النبيب الملفّف الداني **proximal convoluted tubule** أو عروة هائلة **Loop of Henle** وتشكّل النبيب الملفّف القاصي **distal convoluted tubule** (الشكل 6.14 هـ - و). أي تنامي الكلوة من مصدرين هما: (آ) الأدم المتوسط للكلوة التالية الذي يعطي الوحدات المفرغة. (ب) البرعم الحالبسي الذي يُعطي الجملة الجامعة.



الشكل 6.14: نماء وحدة مفرزة في الكلوة التالية. الأسهم، هي الموضع الذي تتخذ عنده الوحدة المفرغة (أزرق) فتحة تصلها بالجملة الجامعة (أصفر) التي تسمح بحريان البول من الكبيبة إلى ضمن القنوات الجامعة.

يستمر تشكّل الكليونات إلى حين الولادة. وفي ذلك الوقت يوجد حوالي مليون منها في

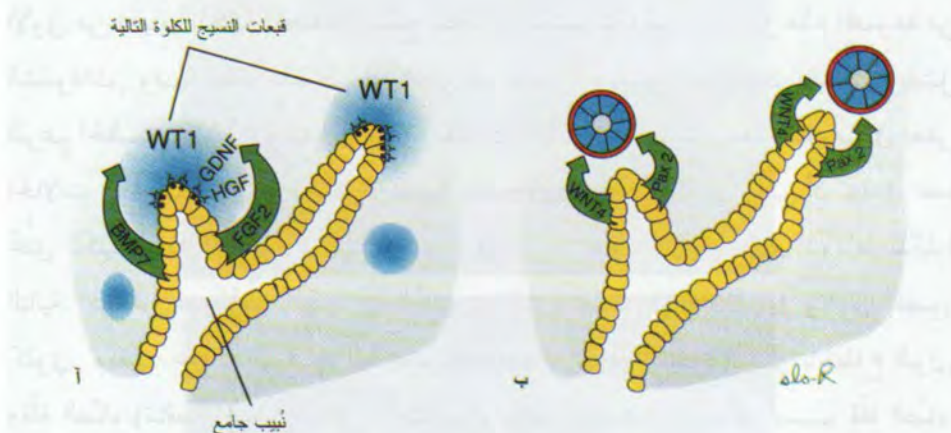
كل كلية. يبدأ إنتاج البول باكراً في الحمل، بعد تمايز الشعيرات الكبيبية مباشرة وهي التي تبدأ بالتشكل مع الأسبوع العاشر. يكون مظهر الكلوتين مظهراً مفصصاً، لكن يختفي التفصص أثناء الرضاعة نتيجة نمو الكليونات أكثر مع أنه لا توجد زيادة في عددها.

التناظم الجزيئي لنماء الكلوة

MOLECULAR REGULATION OF KIDNEY DEVELOPMENT

يتضمن تمايز الكلوة تأثيرات ظهارية ولحمية متوسطة في هذا المثال كما في معظم الأعضاء، تتأثر ظهارة البرعم الحالبسي من الكلوة المتوسطة مع اللحمة المتوسطة لمأرمة الكلوة التالية (الشكل 7.14). تخضع اللحمة المتوسطة لتأثير (تعبّر عن *WT1*) وهو عامل نسخ يجعل من هذا النسيج مؤهلاً للاستجابة لتحريض البرعم الحالبسي وكذلك يُنظم *WT1* إنتاج العامل (*GDVF*) التغذوي العصبي المشتق من الدبقيات *glial-erived neurotrophic factor* (*GDNF*) وعامل نمو الخلية الكبدية *hepatocyte growth factor* (*HGF*)، أو عامل التشبث *scatter factor* بوساطة اللحمة المتوسطة، وتنبه هذه البروتينات نمو البراعم الحالبية (الشكل 7.14) وتشيد مستقبلات التيروزين كيناز *RET* لأجل *GDNF*، و *MET* ولأجل *HGF* بوساطة ظهارة البراعم الحالبية، وترسخ بذلك طرقاً لنقل الإشارة (التعليمات) بين هذين النسيجين. وتُحرّض البراعم بدورها اللحمة المتوسطة عن طريق عامل النمو الأرومي الليفى-2 (*FGF-2*) *fibroblast growth factor-2* والبروتين المخلق للعظم-7 *bone morphogenetic protein-7* (الشكل 7.14) ويحصر كلا عاملي النمو هذين يحصر الاستجابة ويُنبّه التكاثر في اللحمة المتوسطة للكلوة التالية مع المحافظة على إنتاج *WT1*. تتحول اللحمة المتوسطة إلى ظهارة لتشكيل الكليون بوساطة البراعم الحالبية، والتي تتم جزئياً بتعديل المطرس خارج الخلايا، وهكذا يُستبدل الفيبرونكتين *fibronectin* والكلولاجين I *collagen I* والكلولاجين III *collagen III*، باللامينين *laminin* والكلولاجين غمط *collagen Type IV* وهما مركبان مميّزان في الصفّيحة القاعدية الظهارية (الشكل 7.14 B). تتشكل إضافة لذلك جزئيات التصاق الخلايا سندريكان *syndecan* وكادهيرين إي *E.cadherin* والتي هي أساسية لتكثف اللحمة المتوسطة وتحويلها إلى ظهارة ويبدو أن

الجينات المنظمة لتحويل اللحمية المتوسطة إلى ظهارة تستخدم *PAX2* و *WNT4* (الشكل 7.14 ب).



الشكل 7.14: الجينات المتحكممة بتمايز الكلية. أ. *WT1* الذي تُعبّر عنه اللحمية المتوسطة، يُمكن هذا النسيج من الإستجابة لتحريض البرعم الحالبسي. تتأثر كذلك *GDNF* و *HGF* التي تنتجها اللحمية المتوسطة من خلال مستقبلاتها *RET* و *MET*، على التوالي، في ظهارة البرعم الحالبسي، لتنبه نمو البرعم وتحافظ على التأثيرات. تُنبه عوامل النمو *BMP7* و *FGF2* تكاثر اللحمية المتوسطة وتحافظ على تعبير *WT1*. ب. *WT1*، *BMP7*، *PAX2* المنتجة من البرعم الحالبسي، وتتسبب بتظهور اللحمية المتوسطة استعداداً لتمايز النبيب. يُشكّل اللامينين *laminin* مع الكولاجين من النمط *collagen type IV* الغشاء القاعدي للخلايا الظهارية.

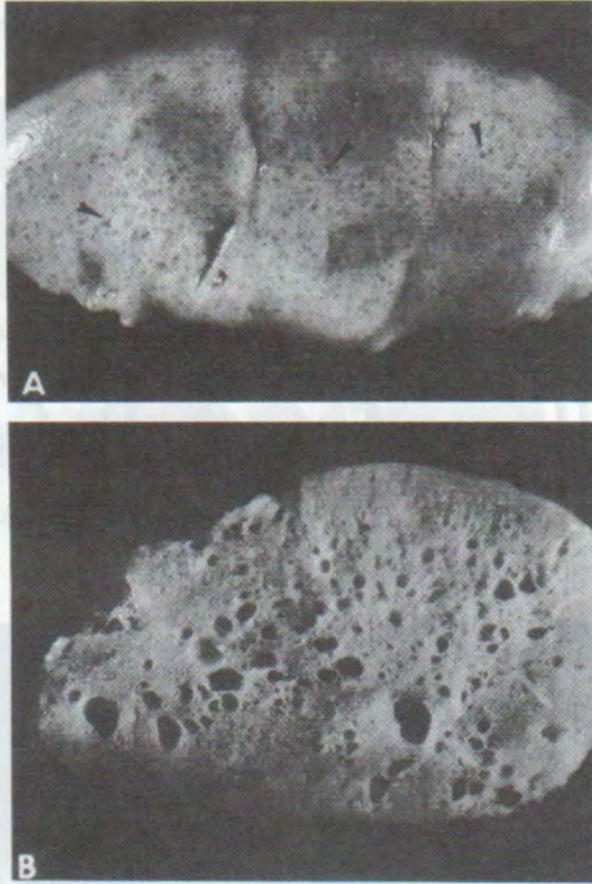
علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

عيوب وأورام كلوية Renal Tumors and Defects

ورم ويلمز *Wilm's tumor* هو سرطان الكلية الذي يصيب الأطفال عادة بعمر 5 سنوات، لكن يمكن أن يوجد عند الجنين أيضاً. يحدث ورم ويلمز بسبب طفرات في الجين *WT1* على *11p13* ويمكن أن يترافق مع شذوذات ومتلازمات أخرى. على سبيل المثال متلازمة واغر *WAGR syndrome* التي تتظاهر بانعدام القرصية وضخامة شقيرة وورم ويلمز. تتألف متلازمة دينيس - دراش *Denys-Drasn syndrome* على نحو مشابه من قصور كلوي وخنوثة كاذبة وورم ويلمز.

خلل تنسُّج الكلوَّة Renal dysplasias ولا تكوُّن الكلوَّة agenesis: هي طيف من التشوهات الوخيمة التي تتجلَّى بأمراض أولية تتطلب الديال وزرع الكلية في السنوات الأولى من الحياة، الكلية المختلة التَّنسُّج المتعددة الكيسات وهي مثال عن هذه المجموعة من الشذوذات، وفيها تحاط عدَّة قنوات بخلايا غير متميزة وتفشل الكلونيات بالتنامي ويفشل البرعم الخالبي بالتفرُّع ولذا لا تتشكَّل القنوات الجامعة أبداً. تتسبَّب هذه العيوب في بعض الحالات في أَوْب الكلوتين وعدم تَخَلُّقهما renal agenesis وكذلك يمكن أن يحدث عدم تَخَلُّق الكليتين إذا ما فشل البرعم الخالبي في التماس وفي تحريض الأديم المتوسط للكلوَّة التالية. يتظاهر عدم تَخَلُّق الكلية في الجانبين والذي يحدث في 1/10.000 ولادة، بقصور كلوي. ويظهر على الرضيع متوالية بوتّر Potter sequence التي تتميز بانقطاع البول، وقلة الصَّاء (تناقص حجم السائل الأمينوسي) ورئتين ناقصتي التَّنسُّج بسبب قلة الصَّاء. ترافق هذه الحالة في 85% من الحالات بعيوب وخيمة أخرى تشمل الغياب أو الشذوذات في المهبل والرَّحم، والأَسهر، والحويصلات المنوية، وهناك عيوب شائعة مرافقة في أجهزة أخرى تشمل شذوذات قلبية، ورَتَقاً رُغامياً وإثنا عشرياً، والعَلَم (الشفة المشقوقة) والحنك المشقوق، وشذوذات دماغية.

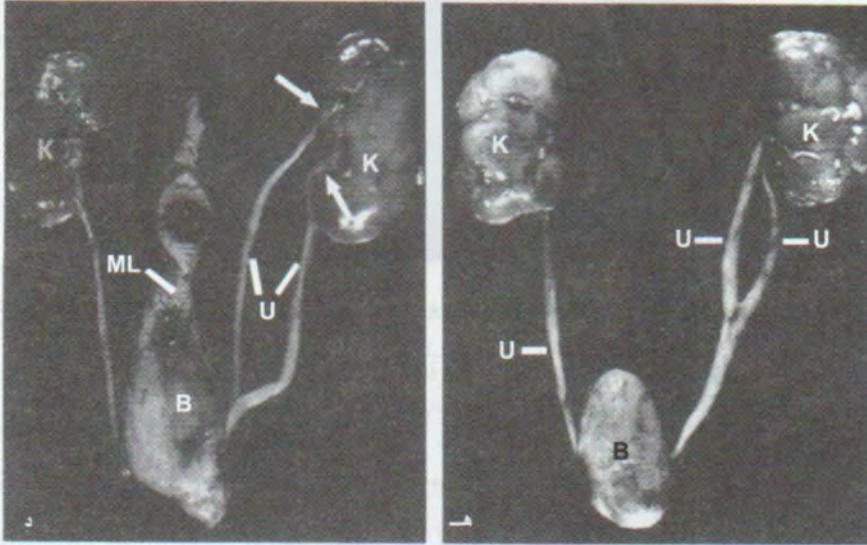
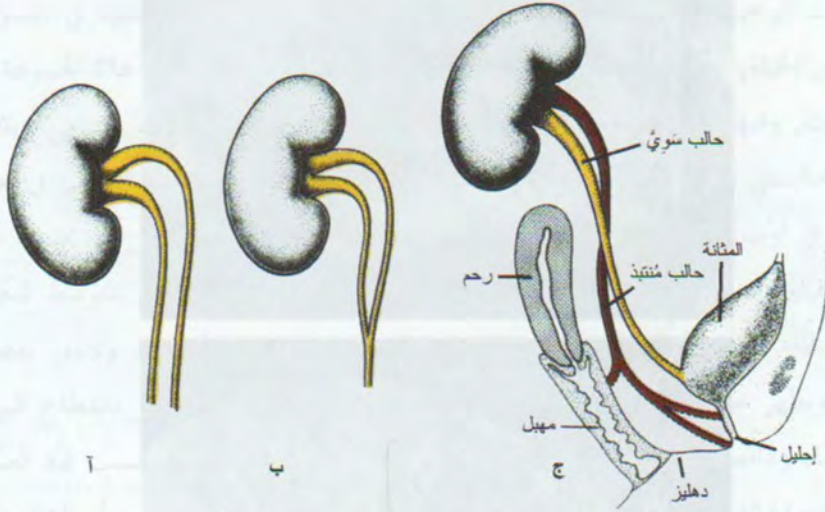
تقوم الكلية المتعددة الكيسات الخلقية (الشكل 8.14) بتشكُّيل كيسات عديدة Congenital Cystic kidney ويمكن أن يُورَث كاضطراب صبغي جسدي مُتنحٍ أو صبغي جسدي سائد أو يمكن أن ينجم عن عوامل أخرى. داء الكلية متعددة الكيسات بالصبغي الجسدي المُتنحّي Autosomal recessive polycystic Kidney disease الذي يحدث في 1/5000 ولادة وهو اضطراب مترقُّ تشكَّل فيه الكيسات من القنوات الجامعة. وتصبح الكلوتان كبيرتين جداً ويحدث القصور الكلوي في مرحلة الرضاعة أو الطفولة. داء الكلية المتعددة الكيسات بالصبغي الجسدي السائد Autosomal dominant polycystic Kidney disease تشكَّل في داء الكلية المتعددة الكيسات بالصبغي الجسدي السائد الكيسات من جميع قطع الكليون ولا يتسبَّب عادةً بحدوث قصور كلوي قبل البلوغ. إن الاعتلال بالصبغي الجسدي السائد هو أكثر شيوعاً (1/500 إلى 1/1000 ولادة) ولكنه أقل ترقياً من الاعتلال بالصبغي الجسدي المُتنحّي.



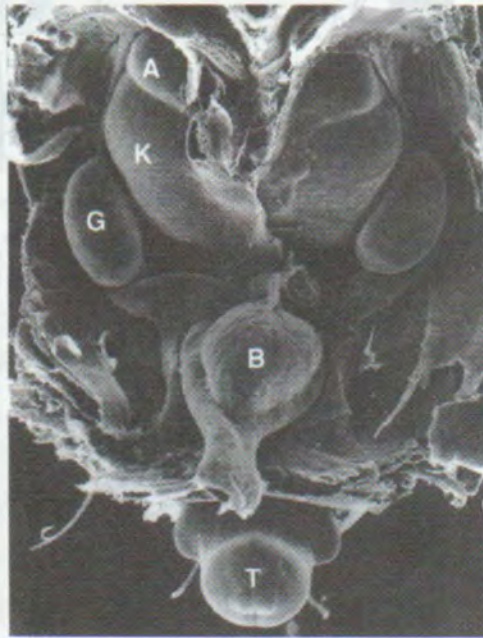
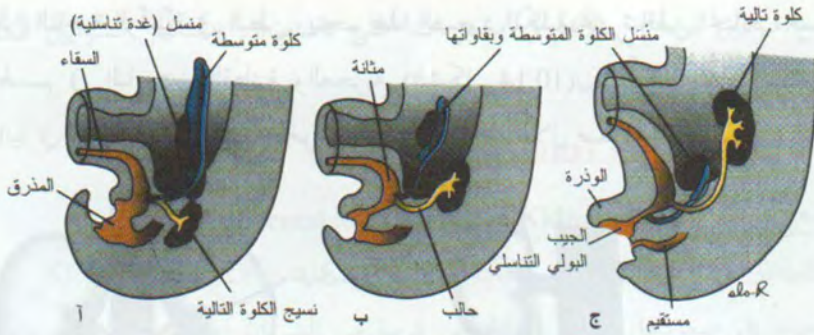
الشكل 8.14: A. منظر سطحي لكلية جنين متعددة الكيسات (رؤوس الأسهم) المميّزة للداء الكلوي المتعدّد الكيسات. B. مقطع في الكلية A يُظهر وجود كيسات متعدّدة.

ينجم تضاعف الحالب من الانشطار الباكر للبرعم الحالبى (الشكل 9.14). يمكن للانشطار أن يكون جزئياً أو تاماً، وقد ينقسم نسيج الكلوة التالية إلى جزئين، لكلّ منهما حويضة كلوية وحالب خاص. لكن الأكثر تواتراً أن يكون للجزئين عدّد من الفصوص المشتركة نتيجة لتمازج النيبات الجامعة. ينفّث حالب واحد على المثانة في حالات نادرة، ويكون الآخر منتبذاً يدخل إلى المهبل أو الإحليل أو الدهليز (الشكل 9.14 ج) وينجم هذا الشذوذ عن نماء بُرعمين حالبين ويكون لأحد البرعمين عادة وضع طبيعي (سوي)، بينما يتحرّك البرعم الشاذ للأسفل مع قناة الكلوة الوسطية، وبذلك يصبح له مدخل شاذ منخفض

على المثانة، أو الإحليل، أو المهبل أو ناحية البربخ.



الشكل 9.14 A: آ وب تضاعف حالب جزئي وتام. ج. المواضع المحتملة للفتحات الحالبية المنتبذة في المهبل والإحليل والدهليز. د وهـ صور مجهرية لتضاعف الحالب الجزئي والتام (U). الأسهم، السُرّة المضاعفة. B المثانة، K الكليتان، ML الرباط السري المتوسط.

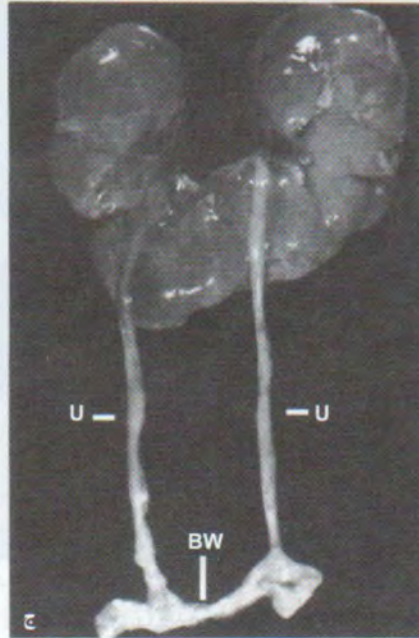


الشكل 10.14: من آ إلى ج. صعود الكليتين. لاحظ التبدل في الوضع بين الكَلْوَة المُوسَطَة والكَلْوَة التَّالِيَة. الكَلْوَة المُوسَطَة غالباً ما تنكس على نحو كامل وتبقى مجرد بقايا قليلة على تماس مباشر مع الغدة التناسلية. تنزل الغدة التناسلية من مستواها الأصلي إلى موضع أكثر انخفاضاً في كلا الجنينين الذكر والأنثى، د. صورة مجهرية الكترونية تفريسية لجنين فأر يُظهر الكليتين في الحوض. B المثانة، K الكليتان A الغُدَّة الكظرية، G غُدَّة تناسلية، T الذيل.

وضعية الكلية POSITION OF THE KIDNEY

تكون الكلية في البداية، في النَّاحِيَة الحوضِيَّة، وتنزاح الكلية فيما بعد إلى وضع أكثر

قرباً من الناحية الرأسية في البطن. ينجم هذا الصعود للكلى عن تناقص انحناء الجسم وعن نمو الجسم في الناحيتين القطنية والعجزية (الشكل 10.14). تتلقى الكلوة التالية ترويتها الشريانية في الحوض من الفرع الحوضي للأبهر، وتأخذ خلال صعودها إلى المستوى البطني،



الشكل 11.14: أ. كلية حوضية في جانب واحد، ويظهر موضع غدة الكظر على الجانب المصاب. ب و ج. ترسيم وصورة مجهرية ضوئية على التوالي لكلية بشكل نعل الفرس ويبدو موضع الشريان المساريقي السفلي. BW جدار المثانة U الحالبان.

توحيثها من شرايين تنشأ من الأهر في مستويات أعلى باستمرار، وتتنكس الشرايين السفلية عادة، لكن يمكن أن يدوم بعضها.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

التوضع الشاذ للكليتين Abnormal location of the Kidneys

تمر الكليتان خلال صعودهما، عبر شبكة شريانية متشكلة من الشرايين السُرّية، لكن تغفل إحداها أحياناً في صعودها، فتبقى في الحوض قريبة من الشريان الحرقفي الأصلي، وتعرف عندها بالكلية الحوضية Pelvic kidney (الشكل 11.14). وتُدفع الكليتان أحياناً لتصبحان قريبتين جداً من بعضهما خلال مرورهما عبر الشبكة الشريانية بحيث يلتحم القطبان السفليان، مشكّلين الكلوة الحدوية horseshoe kidney (الشكلان 11.14 ب و ج) وتكون الكلية الحدوية عادة في مستوى الفقرات القطنية السفلية، إذ إنّ صعودها قد مُنع بجذر الشريان المساريقي السفلي (الشكل 11.14 ب). ينشأ الحالبان من السطح الأمامي للكلية ويمرّان بطنانين للبرزخ في اتجاه ذنبي. وتوجد الكلوة الحدوية في 600/1 من الناس.

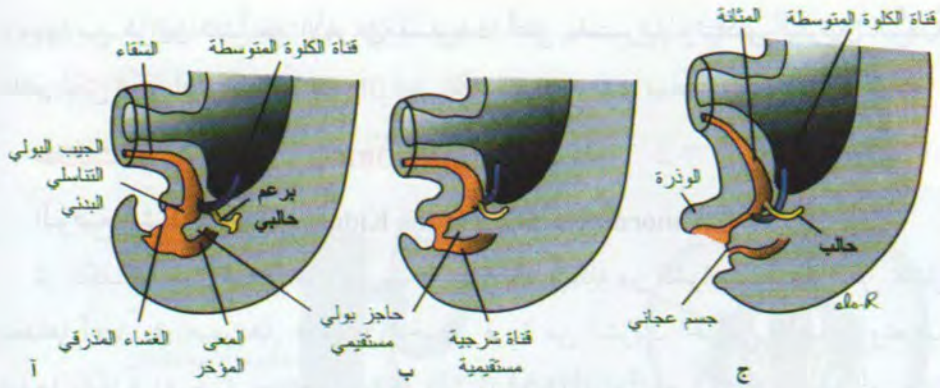
الشرايين الكلوية الإضافية Accessory renal arteries وهي شائعة الحدوث وتنشأ من استمرار الأوعية الجنينية التي تتشكّل أثناء صعود الكليتين. عادةً ما تنشأ هذه الشرايين عادة من الأهر وتدخل القطب العلوي أو السفلي للكلية.

وظيفة الكلية FUNCTION OF THE KIDNEY

تصبح الكلية النهائية المتشكلة من الكلوة التالية وظيفة قرب الأسبوع (12). يمرُّ البول إلى الجوف السلوي ويمتزج مع السائل السلوي. يتلع الجنين السائل ويُعاد دورانه عبر الكليتين. لا تكون الكليتان أثناء الحياة الجنينية مسؤولتين عن طرح الفضلات إذ إنّ المشيمة هي التي تقوم بهذه الوظيفة.

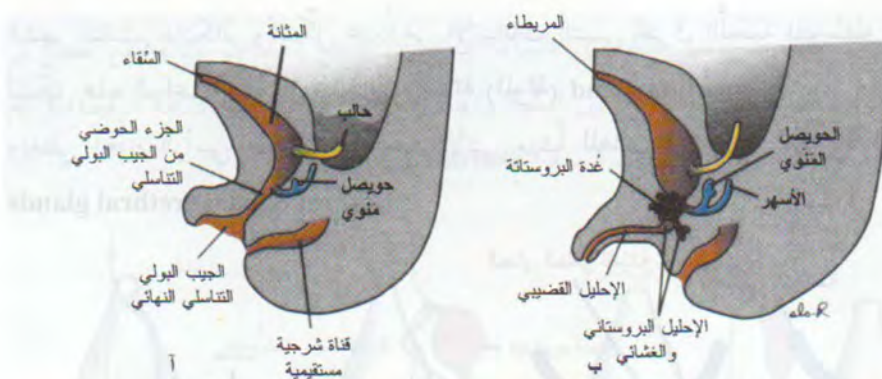
المثانة والإحليل BLADDER AND URETHRA

ينقسم المذرق cloaca خلال الأسابيع من الرابع إلى السابع من النماء إلى الجيب البولي التناسلي urogenital sinus في الأمام والقناة الشرجية anal canal في الخلف (الشكل



الشكل 12.14: انقسام المذرق إلى الجيب البولي التناسلي والقناة الشرجية المستقيمة. تُمتص قناة الكلوة الوسطية تدريجياً ضمن جدار الجيب البولي التناسلي، ويدخل الحالبان منفصلين. أ. في نهاية الأسبوع الخامس. ب. 7 أسابيع ج. 8 أسابيع.

(12.14) (انظر الفصل 13). أما الحاجز البولي المستقيمي **urorectal septum** فهو طبقة من الأديم المتوسط بين القناة الشرجية البدئية والجيب البولي التناسلي التي ستشكل ذروة الحاجز الجسم العجاني **perineal body** (الشكل 12.14 ج). يمكن تمييز ثلاثة أجزاء من الجيب البولي التناسلي هي: الجزء الأكبر والأعلى هو المثانة البولية **urinary bladder** (الشكل 13.14 أ). تكون المثانة في البداية متواصلة مع السقاء، لكن عندما تمحي لمعة السقاء، يبقى حبل ليفي ثخين هو المريطاء **urachus** ويصل ما بين ذروة المثانة والسرة (الشكل 13.14 ب). يُعرف هذا عند البالغ بالرباط السرّي المتوسط **median umbilical ligament**. أما الجزء التالي فهو قناة ضيقة نوعاً ما، هي الجزء الحوضي من الجيب البولي التناسلي، الذي يعطي في الذكر الجزئين البروستاتسي والغشائي من الإحليل **prostatic and membranous** والجزء الأخير هو الجزء القضيب **phallic part** من الجيب البولي التناسلي، وهو مسطح من جانب إلى جانب، وعندما تنمو الحدية التناسلية، فإن هذا الجزء من الجيب سيُسحب بطاناً (الشكل 13.14 أ) (يختلف نماء الجزء القضيب من الجيب البولي التناسلي كثيراً فيما بين الجنسين: انظر الجهاز التناسلي ص 396).



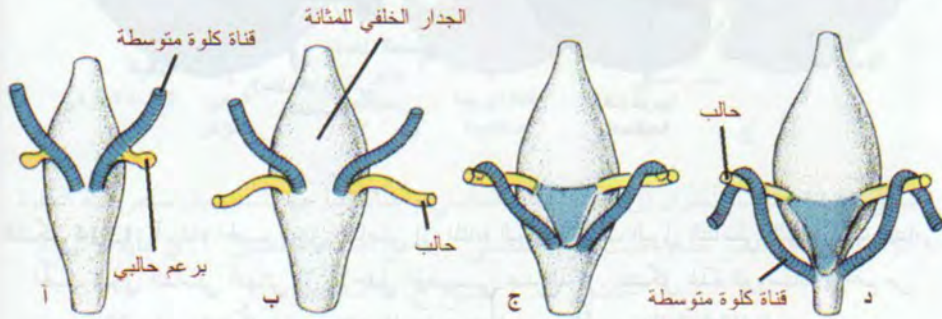
الشكل 13.14: أ. غشاء الجيب البولي التناسلي إلى المثانة البولية والجيب البولي التناسلي النهائي. ب. يتنامى الجيب البولي التناسلي النهائي إلى الإحليل القضيبي عند الذكر. تتشكل غدة البروستاتية بهرام من الإحليل، وتتشكل الحويصلات المنوية بتبرعمات من الأسهر (القناة الناقلة للمني)

تُمتَص الأجزاء الذنبية خلال تمايز المذرق من قنوات الكلوة الموسطة إلى ضمن جدار المثانة (الشكل 14.14)، ويدخل الحالبان فيما بعد، وهما في البداية انتبانتان خارجيان من قنوات الكلوة الموسطة، إلى المثانة كل على حدة (الشكل 14.14 ب) ونتيجة لصعود الكليتين، تتحرك فتحتا الحالبين باتجاه رأسي أكثر، وتتحرك تلك التابعة للقنوات الكلوية الموسطة قريبة إلى بعضها لتدخل الإحليل البروستاتي، وتصبح القنوات الدافقة **ejaculatory ducts** في الذكر (الشكلان 14.14 ج ود) ولما كان كل من القنوات الكلوية الموسطة والحالبين ينشأ في الأديم المتوسط، فإن مخاطية المثانة المتشكلة باندماج القنوات (مُثلث المثانة **trigone of the bladder** هي أديمية متوسطة أيضاً. وتزول البطانة الأديمية المتوسطة للمثلث مع الوقت ليحل مكانها ظهارة أديمية باطنة، لذا يُطَن في النهاية داخل المثانة بظهارة أديمية باطنة على نحو كامل.

الإحليل URETHRA

تنشأ ظهارة الإحليل عند الجنسين في الأديم الباطن وأما النسيج الضام والعضل الأملس المحيطين فيشتقان من الأديم المتوسط الحشوي. تبدأ ظهارة الإحليل البروستاتي في نهاية

الشهر الثالث، بالتكاثر وتُشكّل عدداً من الانتبئات التي تخترق اللُّحمة المتوسطة المحيطة. تُشكّل هذه البراعم في الذّكر غُدّة البروستاتة (الموثة) prostate gland (الشكل 13.14 ب) ويعطي الجزء الرأسي من الإحليل عند الأنثى منشأً للغدد الإحليلية والمجاورة للإحليل .urethral & paraurethral glands



الشكل 14.14: مناظر ظهرانية للمثانة تظهر علاقة الحالبين وقنوات الكلوة المتوسطة أثناء النماء. يتشكل الحالبان في البداية بانتبات من قناة الكلوة المتوسطة آ. لكن يتخذ كل منهما مع الوقت مدخلاً منفصلاً إلى المثانة ب وج. لاحظ مثلث المثانة المتشكل باندماج قنوات الكلوة المتوسطة ج ود.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

عيوب المثانة Bladder Defects

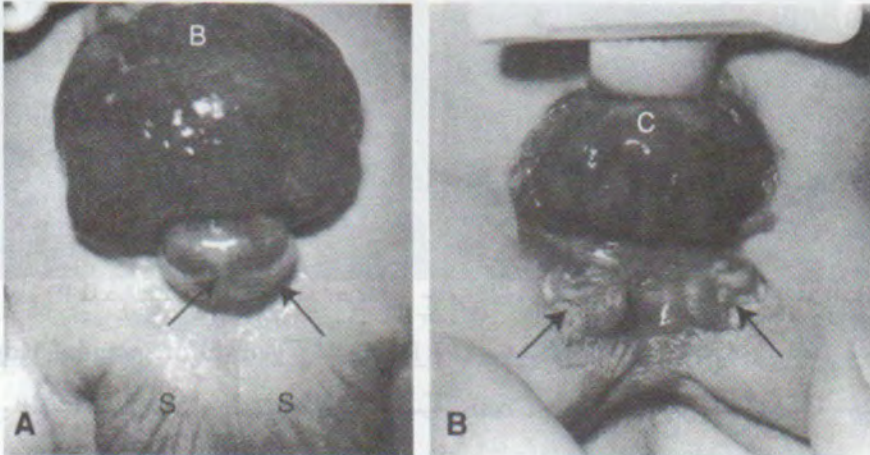
عندما تبقى لمعة الجزء داخل الجنين من السَّقاء مفتوحة، يتشكل ناسور مُريطاني urachal fistula يؤدي لتسرّب البول من السرة (الشكل 15.14 آ) وإذا ما بقي مجرد منطقة مُحَدَّدة من السقاء، فسيؤدي النشاط الإفرازي لبطانيتها لتشكل توسُّع كيسي هو الكيسة المريطانية urachal cyst (الشكل 15.14 ب) وعندما تبقى اللمعة في الجزء العلوي فقط، يتشكّل عندئذ الجيب المريطاني urachal sinus وعادة ما يتواصل هذا الجيب مع المثانة البولية (الشكل 15.14 ج).

الإكشاف المثاني (انقلاب المثانة للخارج) Exstrophy of the bladder وهو عيب في جدار الجسم البطني، تكون فيه مخاطية المثانة مكشوفة. المبال الفوقاني Episadia مَلَمَح دائم فيه (انظر الشكل 33.14). ويمتد السبيل البولي المفتوح على طول الوجه

الظهرا نسي للقضي ب وعبر المثانة إلى السُرّة. يمكن أن ينجم إكشاف المثانة عن نقص في هجرة الأديم المتوسط إلى التّاحية بين السُرّة والحديبة التناسليّة، ويتبعها الطبقة الرقيقة للأديم الظاهر. هذا الشذوذ نادر ويحدث بنسبة 100.000/2 ولادة حيّة.



الشكل 15.14: آ. ناسور مريطاني ب. كيسة مريطانية، ج. جيب مريطاني. الجيب يمكن أن يكون على اتصال مفتوح مع المثانة ويمكن أن لا يكون.



الشكل 16.14: A. إكشاف المثانة. الأسهم: قضيب، بميل فوقاني. S الصّفن. B. إكشاف المذرق عند ولید. C المذرق، الأسهم تورمات تناسليّة غير ملتحمة.

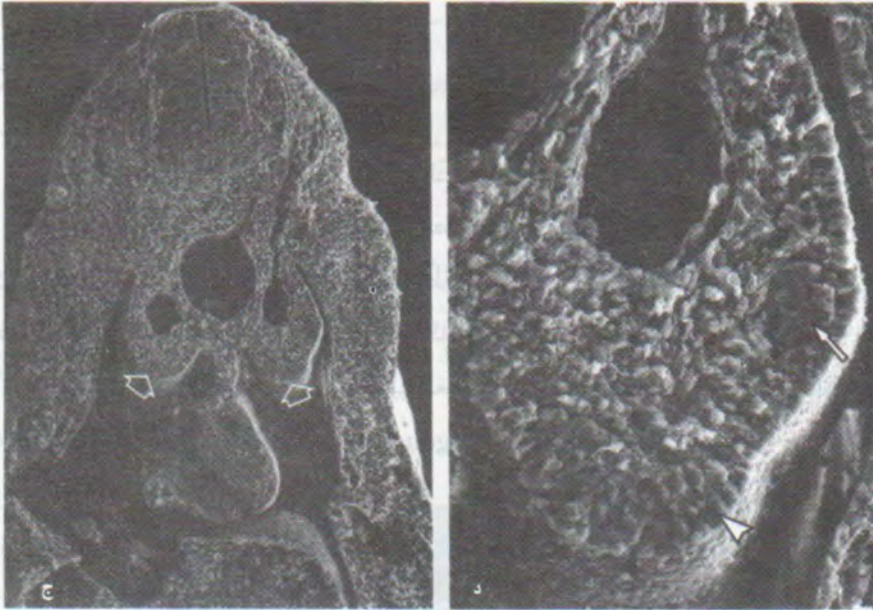
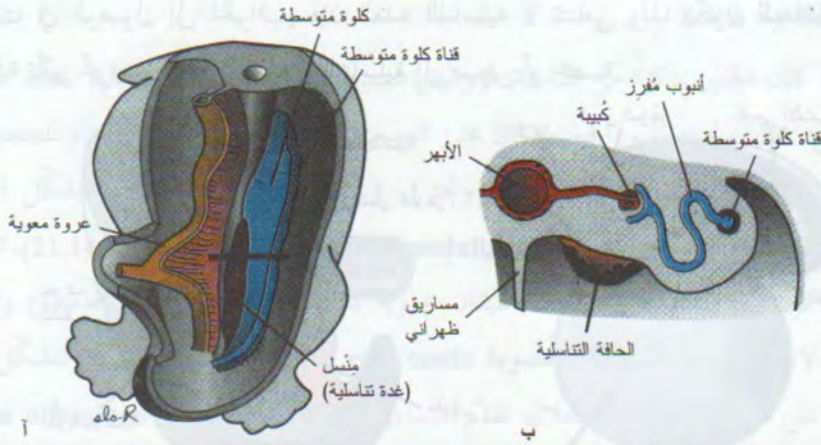
إكشاف المذرق Exstrophy of the cloaca (الشكل 16.14ب) وهو عيب في جدار الجسم البطني أشدّ وخامة، وفيه تُثَبِّطْ هجرة الأدم المتوسّط إلى الخطّ الناصف ويفشل ذيل الطيّة (الذنبية) في الترقى ونتيجة لذلك توجد طبقة رقيقة واسعة من الأدم الظاهر ثمّ تتمزق. يشمل العيب إكشاف المثانة وعبوباً نخاعية مع قيلة نخاعية سُحائية أو بدوئها، وشرجاً أرتق وعادة مع قيلة سُريّة. نسبة الحدوث نادرة (1/30.000) ولم يحدّد بعد السبب في أنّ هذا العيب يترافق مع تمزّق سلوي باكر.

الجهاز التناسلي Genital system

إنّ التمايز الجنسي عملية مُعقّدة تتطلب تدخل العديد من الجينات، بما في ذلك بعض الصبغيات الجسدية. إنّ المفتاح في مُثْنُوِيَة الشكل الجنسي هو الصبغي Y، الذي يحمل الجين SRY (المنطقة المحدّدة للجنس Sex-determining region on Y). على ذراعه القصير (Yp11). أما البروتين المُنتج من هذا الجين فهو عامل نُسخ يتدّى شلالاً من الجينات المتتالية التي تُحدّد مصير الأعضاء التناسلية الرديميّة. أما البروتين SRY فهو العامل المحدّد للخصية testis – determining factor ويحدث النماء الذكري تحت تأثيره، ويتم في غيابه النماء الأنثوي.

الغُدُّ التناسليّة GONADS

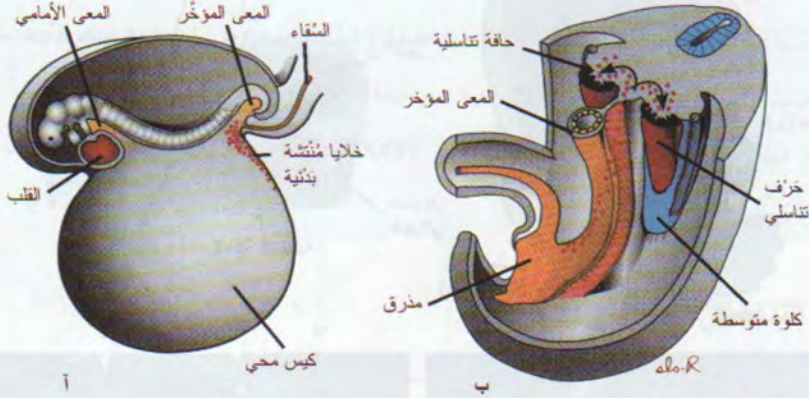
مع أنّ جنس الجنين يتحدّد وراثياً في وقت الإخصاب فالغدد التناسلية لا تكتسب الميزات المورفولوجية الذكورية أو الأنثوية قبل الأسبوع السابع من النماء. تظهر الغُدُّ التناسلية بداية على هيئة زوج من الحواف الطولانية. هي الحواف التناسلية genital or gonadal ridges (الشكل 17.14) وتشكّل بتكاثر الظهارة وتكثّف اللُحمة المتوسطة المستبطنة. لا تظهر الخلايا الجنسيّة Germ cells في الحواف التناسلية حتّى الأسبوع السادس من النماء. تظهر الخلايا الجنسية (المُنْتَشَة) البدئية أولاً في مرحلة باكرة من النماء بين خلايا الأدم الباطن في جدار الكيس المحيّ قريّة من السّقاء (الشكل 18.14آ). وتهاجر بحركة أميبانية على



الشكل 17.14: أ. علاقة الحافة التناسلية مع الكلوة الوسطية، تُظهر موضع قناة الكلوة الوسطية. ب. مقطع عرضاني عبر الكلوة الوسطية والحافة التناسلية في المستوى المشار إليه في أ، ج. صورة مجهرية إلكترونية تفريسية لجنين فأر يُظهر الحافة التناسلية (الأسهم). د. تكبير عالٍ للحافة التناسلية يُظهر قناة الكلوة الوسطية (الأسهم) والغدة التناسلية النامية (رؤوس الأسهم).

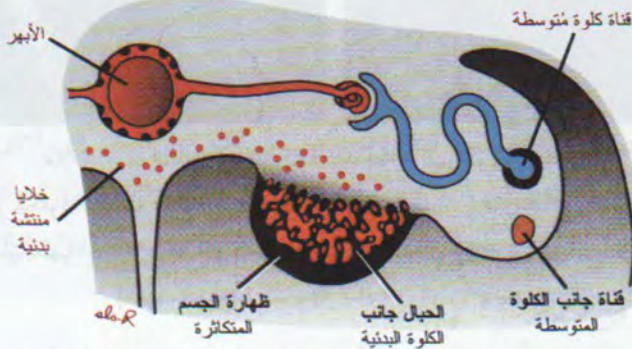
طول المسراق الظهراني للمعي المؤخر (الشكل 18.14 ب و ج) لتصل إلى الغدة التناسلية البدئية عند بداية الأسبوع الخامس وتحتاج الحواف التناسلية في الأسبوع السادس. وإذا

فشلت في الوصول إلى الحواف، فإن الغدد التناسلية لا تنامي ولذا يكون للخلايا المنتشة البدئية تأثير تحريضي على نماء الغدة التناسلية إلى مبيض أو خصية.



الشكل 18.14: أ. جنين بعمر 3 أسابيع يظهر الخلايا المنتشة البدئية في جدار الكيس المحي قريبة من ارتكاز السقاء. ب. طريق هجرة الخلايا المنتشة البدئية على طول جدار المعي المؤخر والمساريق الظهراني إلى الحافة التناسلية.

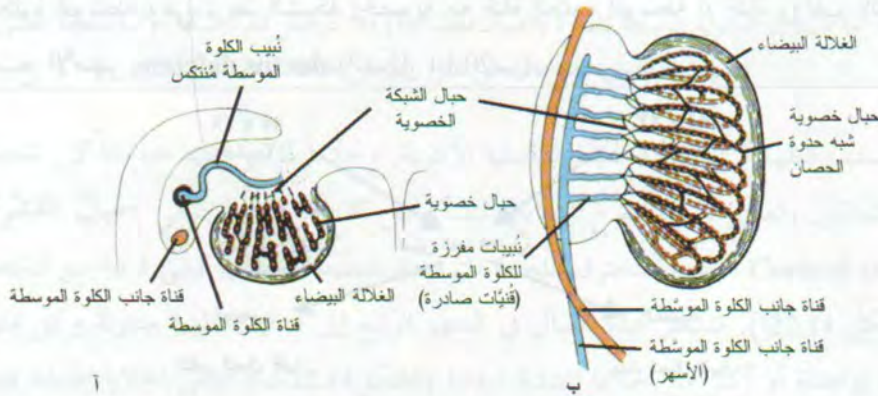
تتكاثر ظهارة الحافة التناسلية قبل فترة قصيرة من وصول الخلايا المنتشة البدئية وأثناء ذلك، وتخترق الخلايا الظهارية اللحمية المتوسطة المستبطنة. وهنا تُشكّل عدداً من الحبال غير المنتظمة، هي الحبال الجنسية البدئية (الشكل 19.14). وتتصل هذه الحبال عند الذكر والأنثى، بالظهارة السطحية، ويستحيل تمييز الغدة التناسلية أذكورية هي أم أنثوية ولهذا تعرف هذه الغدة باسم الغدة التناسلية المحايدة indifferent gonad.



الشكل 19.14: مقطع عرضاني عبر الناحية القطنية لجنين بعمر (6) أسابيع يُظهر الغدة التناسلية المحايدة مع الحبال الجنسية البدئية. تُحاط بعض الخلايا المنتشة بدئية بخلايا من الحبال الجنسية البدئية.

الخصية Testis

إذا كان الجنين ذكراً من الناحية الوراثية، فستحمل الخلايا المنتشة البدئية المعقد الصبغي الجنسي XY. وتحت تأثير الجين SRY على الصبغي Y الذي يُرمز العامل المحدد للخصية فإن الحبال الجنسية البدئية ستتابع تكاثرها وتخرق في العمق إلى ضمن اللب لتشكّل الخصية Testis أو الحبال اللبّية medullary cords (الشكل 20.14 آ والشكل 21.14) تتحطم الحبال قرب سُرة الغُدّة إلى شبكة طيقان خلوية دقيقة (الشرائط الخلوية الدقيقة) والتي تعطي لاحقاً نبيات الشبكة الخصوية rete testis (الشكل 20.14 ب) وتشكّل طبقة كثيفة من نسيج ضام ليفي خلال تقدّم النماء، هي الغلالة البيضاء tunica albuginea التي تفصل الحبال الخصوية عن الظهارة السطحية (الشكل 20.14).



الشكل 20.14: آ. مقطع مستعرض عبر الخصية في الأسبوع الثامن، يظهر الغلالة البيضاء، والحبال الخصوية، والشبكة الخصوية، والخلايا المنتشة البدئية. أما الكبيبة ومحفظة بومان للنبيب المفرز للكلوة فقد الموسطة أصبحت متنكسة. **ب.** الخصية والقناة التناسلية في الشهر الرابع. الحبال الخصوية الحدوية الشكل متماذية مع حبال الشبكة الخصوية. لاحظ القنّيات الصادرة (نبيات الكلوة الموسطة المفرزة) التي تدخل القناة الكلوية الموسطة.

وتصبح الحبال الخصوية في الشهر الرابع، على شكل حدود الفرس ويستمر طرفها مع طرفي الشبكة الخصوية (الشكل 20.14 ب). وتصبح الحبال الخصوية الآن مؤلفة من خلايا مُنتشة بدئية وخلايا سيراتولي الداعمة sustentacular cells of sertoli المشتقة من الظهارة السطحية للغُدّة التناسلية.

تشتق خلايا لايديج الخلالية **Interstitial cells of Leydig** من اللُحمة المتوسطة الأصلية للحافة الغدية التناسلية، وتتوضع بين الحبال الخصوية، وتبدأ النماء بعد فترة قصيرة من بدء تمايز هذه الحبال. وتبدأ خلايا لايديج مع الأسبوع الثامن للحمل بإنتاج **التستوستيرون**، وتصبح الخصية قادرة على التأثير على التمايز الجنسي للقنوات التناسلية والأعضاء التناسلية الظاهرة.

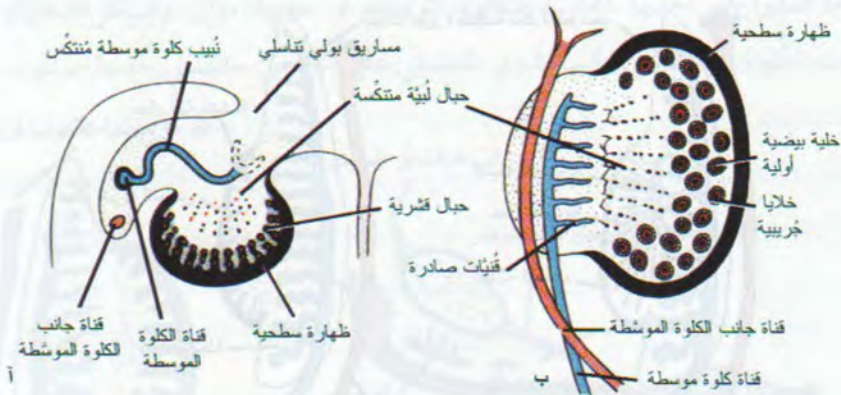
تبقى الحبال الخصوية صلبة إلى حين البلوغ، عندها تصبح ذات لمعة، وبذلك تتشكل **النيبيات الناقلة للمني Seminiferous tubules** وحالما تصبح النيبيات الناقلة للمني مقناة، فإنها تضمُّ إلى نيبيات الشبكة الخصوية، والتي تنفتح على بدورها **ductuli efferentes** القنيتات الصادرة. هذه القنيتات الصادرة هي الأجزاء المتبقية من النيبيات المفترزة للكلوة الموسطة وهي تربط الشبكة الخصوية مع قناة الكلوة الموسطة أو قناة وولف، التي تُصبح **الأسهر ductus deferens** (الشكل 20.14 ب).



الشكل 21.14: تأثير الخلايا المنتشة البدئية على الغدة التناسلية المحايدة.

المبيض Ovary

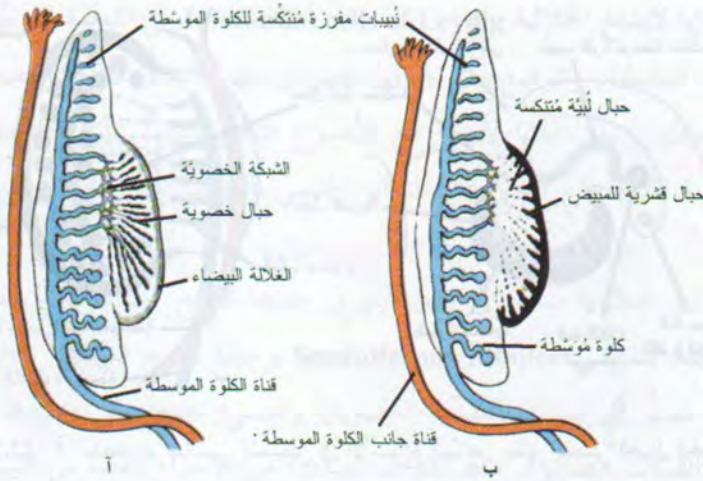
في الأجنة الإناث ذوات المركب الصبغي الجنسي XX وبدون الصبغي Y تتفارق الحبال الجنسية البدئية إلى عناقيد خلوية غير منتظمة (الشكلان 21.14 و 22.14)، تحتوي هذه العناقيد مجموعات من الخلايا المنتشة البدئية، وتشغل الجزء اللبّي من المبيض. ستختفي فيما بعد وتستبدل بلحمة وعائية ستشكل **اللّب المبيضي Ovarian medulla** (الشكل 22.14).



الشكل 22.14: آ. مقطع عرضاني للمبيض في الأسبوع السابع، يظهر تنكس الحبال الجنسية (اللبية) البدئية وتشكل الحبال القشرية. ب. المبيض والقنوات التناسلية في الشهر الخامس. لاحظ تنكس الحبال الlobية. أما التبيبات الكلوية الوسطى المفروزة (القنات الصادرة) فلا تتواصل مع الشبكة. وأما المنطقة القشرية للمبيض فتحتوي مجموعات من بذور البيوض المحاطة بخلايا جريبية.

تستمر الظهارة السطحية للغدة التناسلية الأنثوية، وخلافاً لما هي عليه عند الذكر، تستمر في التكاثر، وتعطي في الأسبوع السابع المنشأ لجيل ثانٍ من الحبال، هي **الحبال القشرية Cortical cords** التي ستخترق اللحمة المتوسطة المستبطنة ولكنها تبقى قريبة من السطح (الشكل 22.14 أ). تنشطر هذه الحبال في الشهر الرابع إلى عناقيد خلوية منعزلة وكل منها تحيط بواحدة أو أكثر من الخلايا المنتشة البدئية (الشكل 22.14 ب) تنامي الخلايا المنتشة فيما بعد إلى بذور البيض oogonia، وأما الخلايا الظهارية المحيطة، النازلة من الظهارة السطحية فتشكل الخلايا الجريبية **follicular cells** (انظر الفصل 1)

وبذلك يمكن التأكيد أن الجنس الجنيني للجنين يتحدد في وقت الإخصاب اعتماداً على ما تحمله النطفة أي الصبغي X أم Y. ففي الأجنة الحاملة للمركب الصبغي الجنسي XX تنتكس الحبال الlobية للغدة التناسلية، ويتنامى الجيل الثاني من الحبال القشرية (الشكلان 21.14 و 22.14). أما في الأجنة الحاملة للمركب الصبغي الجنسي XY فتتنامى الحبال الlobية إلى لحبال خصوية، وتفشل الحبال القشرية الثانوية في التنامي (الشكلان 20.14 و 21.14).



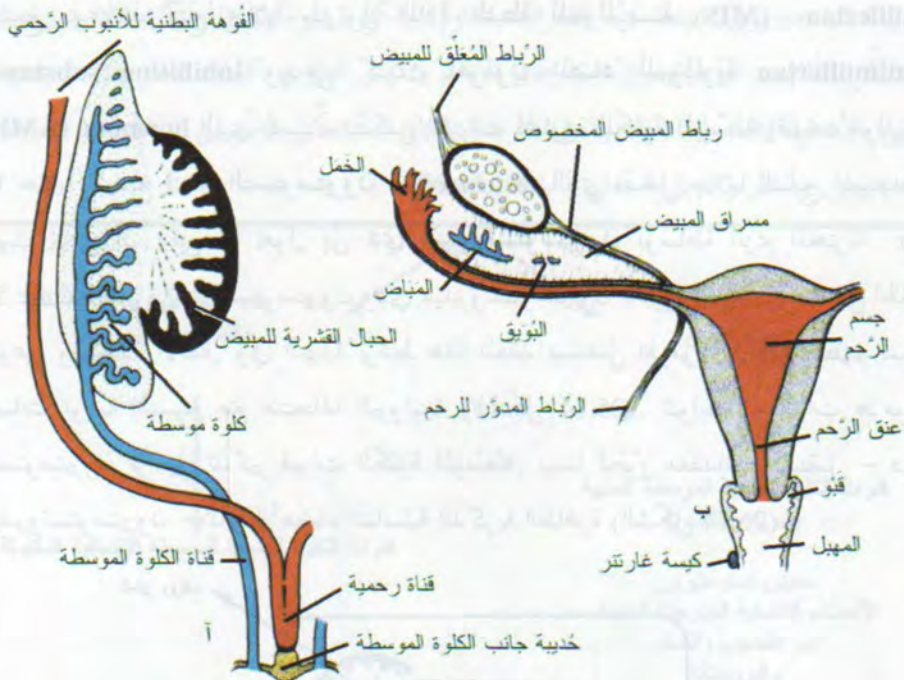
الشكل 23.14: القنوات التناسلية في الأسبوع السادس عند ذكر (آ) وأنثى (ب) القنوات الكلوية الوسطى والمجاورة للكلوة الوسطى موجودة عند كليهما. لاحظ النبيبات المفرزة في الكلوة الوسطى وعلاقتها بالغدة التناسلية النامية في كلا الجنسين.

الأقنية التناسلية GENITAL DUCTS

المرحلة المحايدة indifferent stage

يكون في البداية لكلا الجنين الذكر والأنثى زوج من القنوات التناسلية أي: القنوات الكلوية الوسطى (وولف) **mesonephric (wolffian) ducts** والقنوات المجاورة للكلوة الوسطى (موللر) **Paramesonephric (müllerian) ducts**. تنشأ القناة المجاورة للكلوة الوسطى على شكل انغلاف طولاني للظهارة على السطح الأمامي الوحشي للحافة البولية التناسلية (الشكل 23.14). تنفتح القناة من الناحية الرأسية على جوف البطن على شكل بُنية تشبه القمع. تسير أولاً من الناحية الذنبية، وحشي قناة الكلوة الوسطى، ومن ثم تقاطعها بطنانياً لتنمو ذنبياً إنسياً (الشكل 23.14). ثم تأتي عند الخط المتوسط لتصبح بتماس وثيق مع القناة المجاورة للكلوة الوسطى من الجانب المقابل في البداية تكون القناتان مفصولتين بحاجز لكن تلتحمان لاحقاً لتُشكَّلا **القناة الرحمية uterine canal** (الشكل 24.14آ). وتبرز الذروة الذنبية للقناتين الملتحمتين إلى ضمن الجدار الخلفي للحبيب البولي التناسلي، حيث تُحدث هنا

تورماً صغيراً هو الحديبية المجاورة للكلوة الوسطية أو حديبية مولر (الشكل 24.14أ) وتفتح قنوات الكلوة الوسطية في الجيب البولي التناسلي على كل من جانبي حديبية مولر.



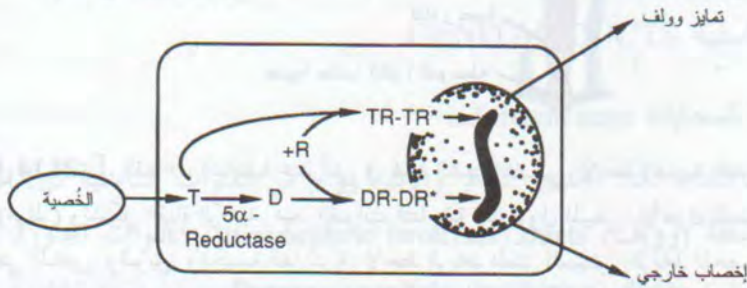
الشكل 24.14: أ. القنوات التناسلية عند أنثى في نهاية الشهر الثاني. لاحظ الحديبية المجاورة للكلوة الوسطية (مولر) وتشكل القناة الرحمية. ب. القنوات التناسلية بعد نزول المبيض. الأجزاء المتبقية من الكلوة الوسطية هي المبايض، والبويق، والكيسة الغارنترية. لاحظ الرباط المعلق للمبيض، الرباط المخصوص للمبيض والرباط المدور للرحم.

التناظم الجزيئي لنماء القناة التناسلية

Molecular regulation of Genital duct development

SRY هي الجين المسيطرة على نداء الخصى ويبدو أنها تعمل على نحو مباشر على الحافة الغدية التناسلية وعلى نحو غير مباشر على القنوات الكلوية الوسطية. ولذا فهي تحرض الخصى لإفراز عامل جذب كيمائي يؤدي بالنيبات من القناة الكلوية الوسطية لأن تخترق الحافة الغدية التناسلية ولتنبه متابعة النماء الخصوي أكثر. في الحقيقة لولا هذا الاختراق بهذه

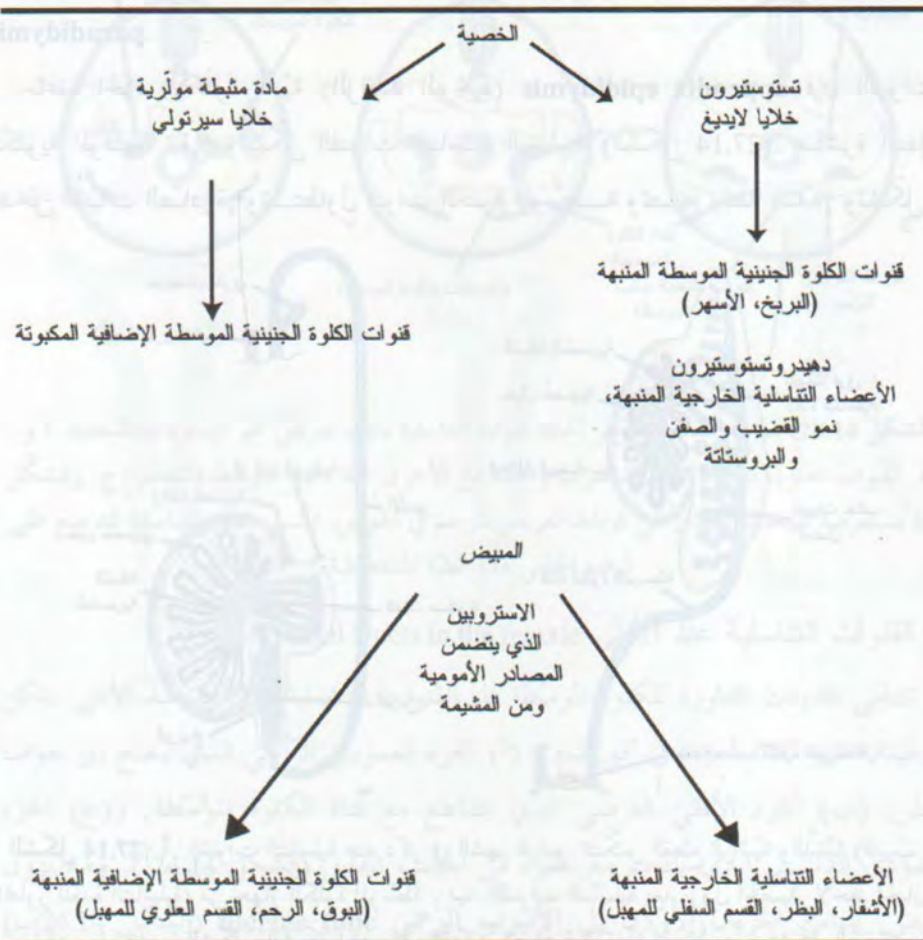
النبيات، لفشل تمايز الخصى، وكذلك تنظم SRY إنشاء عامل توليد الستيرويد *I-SFI* (SFI) الذي يعمل من خلال عامل نسخ آخر هو *SOX9* ليُحرّض تمايز خلايا سيرتولي وخلايا لايديج، وعندئذ تُنتج خلايا سيرتولي المادة المثبطة للمولريسة (MIS) *müllerian* *inhibiting substance* ويدعى كذلك الهرمون المضاد للمولريسة *antimüllerian hormone* (AMH) الذي يتسبب بتكس القنات المحاورة للكلوة الوسطة (قنات مولر). أما خلايا لايديج فتنتج التستوستيرون *testosterone* الذي يدخل خلايا النسيج المستهدفة حيث يمكن أن يبقى أو يحول إلى دي هيدروتستوستيرون بواسطة أنزيم المختزلة 5α *reductase*. يرتبط التستوستيرون ودي هيدروتستوستيرون بالبروتين المستقبل داخل الخلية النوعي والشديد الألفة، وفي النهاية يرتبط هذا المعقد مستقبل الهرمون DNA لتنظيم نسخ جينات نوعية النسيج مع منتجاتها البروتينية (الشكل 25.14). تتواسط معقدات هرمون التستوستيرون ترّجيل تذكير قنات الكلوة الوسطة، بينما تُحوّر معقدات المستقبل - دي هيدروتستوستيرون - تمايز الأعضاء التناسلية الذكرية الظاهرة (الشكل 26.14).



الشكل 25.14: فعل الأندروجين على المستوى الخلوي. يُشكّل المستقبل معقدات مع التستوستيرون (T) وداي هيدروتستوستيرون (D) وتتأثر مع DNA لتتحكم في تمايز قناة وولف والأعضاء التناسلية الظاهرة، على التوالي. R- مستقبل الأندروجين، R معقد هرموني لمستقبل الأندروجين المُحوّل.

كان يعتقد أنّ التمايز الجنسي عند الإناث آلية مُفترضة تحدث في غياب الصبغي Y، لكن يبدو الآن أنّه توجد جينات نوعية تحرّض نماء المبيض ومنها على سبيل المثال *DAXI* وهو عضو من عائلة المستقبل الهرموني النووي، الذي يتوضع على الذراع القصير من الصبغي X ويعمل على ضبط فاعلية *SFI* وبذلك تمنع تمايز خلايا سيرتولي وخلايا لايديج. كذلك

يُشارك عامل النمو المفرز **WNT4** في تمايز المبيض وتعبيره (تأثيره) الباكر في الحافة الغدية التناسلية ويُحافظ عليه عند الإناث ولكن يُضبط ويُعدل عند الذكور في غياب إنتاج MIS من خلايا سيرتولي، بينما تُنبّه القنوات المجاورة للكلوة الموسّطة (المولّرية) بالاستروجينات لتُشكّل الأنابيب الرحمية، والرّحم وعُنق الرّحم والمهبل العلوي كذلك تعمل الإستروجينات على الأعضاء التناسلية الظاهرة في المرحلة المحايدة لتُشكّل الشّفرين الكبيرين، والشفرين الصغيرين، والبظر والمهبل السفلي (الشكل 26.14).

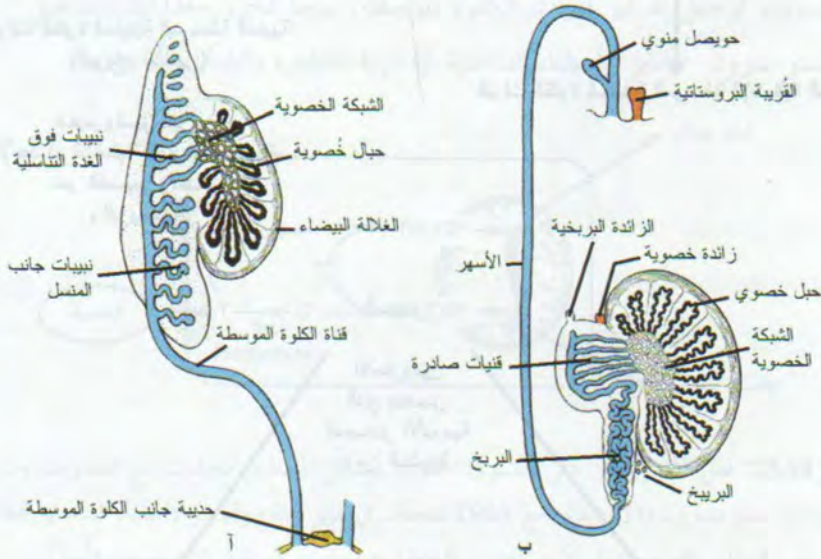


الشكل 26.14: تأثير الغدد الجنسية على تقدّم التمايز الجنسي الإضافي

القنوات التناسلية عند الذكر Genital Ducts in the Male

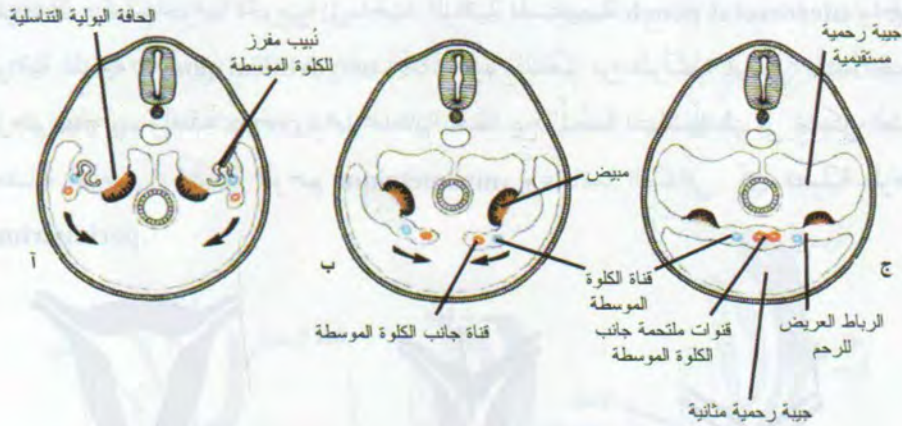
عندما تتنكس الكلوة الوسطية، فإن قلة من النبيبات المفترزة هي النبيبات فوق الغدة التناسلية **epigenital tubules** تؤسس للتماس مع حبال الشبكة الخصوية وتشكل في النهاية القنات الصادرة للخصية (الشكل 27.14). أما النبيبات المفرغة والموجودة على طول القطب الذنب للخصية (النبيبات المجاورة للغدة التناسلية **paragenital tubules**) فلا تنضم إلى حبال الشبكة الخصوية (الشكل 27.14 ب) وتُعرف بمجموعة بقاواتها بالبريخ **paradidymis**.

ماعدًا الجزء الأكثر رأسيّة (الزائدة البريحية) **appendix epididymis** فإن القنوات الكلوية الوسطية تبقى وتشكل القنوات التناسلية الرئيسية (الشكل 27.14). مباشرة أسفل مدخل القنات الصادرة، وتسطاول قنوات الكلوة الوسطية وتصبح ملتفة بشدة، وتشكل



الشكل 27.14: أ. القنوات التناسلية عند ذكر في الشهر الرابع. تتنكس القطع الرأسية والذنبية (النبيب المجاور للغدة التناسلية) من جهاز الكلوة الوسطية. ب. القنوات التناسلية بعد نزول الخصية. لاحظ الحبال الخصوية الحدودية الشكل والشبكة الخصوية والقنات الصادرة الداخلة إلى الأسهر. يتشكل البريخ **Paradidymis** من بقاوات النبيبات الكلوية الوسطية المجاورة للغدة التناسلية. تتنكس القناة المجاورة للكلوة الوسطية عدا الزائدة الخصوية. القرية البروستاتية هي جيبية خارجية من الإحليل.

(القناة) البربخية (ductus epididymis) ومن ذيل البربخ إلى التبرعم الخارجي للحوصل المنوي seminal vesicle يصبح لقنوات الكلوة الوسطة غلاف عضلي ثخين وبذلك يتشكل الأسهر ductus deferens. تدعى الناحية من القنوات وراء الحويصلات المنوية بالقناة الدافقة ejaculatory duct. أما القنوات المجاورة للكلوة الوسطة في الذكر فتتوحد عند جزء صغير عند نهاياتها الرأسية، هو الزائدة الخصوية appendix testis (الشكل 27.14 ب).



الشكل 28.14: مقاطع مستعرضة عبر الحافة البولية التناسلية باتجاه تدريجي نحو المستويات السفلية. أ و ب. القنوات المجاورة للكلوة الوسطة تقترب واحدة من الأخرى عند الخط المتوسط وتلتحم. ج. وتتشكل طية مستعرضة نتيجة للالتحام، هي الرباط العريض للرحم في الحوض. تأتي الغدد التناسلية لتتوضع على الوجه الخلفي لهذه الطية المستعرضة.

القنوات التناسلية عند الأنثى Genital Ducts in the female

تتنامى القنوات المجاورة للكلوة الوسطة إلى القنوات التناسلية الرئيسية عند الأنثى. يمكن في البداية تمييز ثلاثة أجزاء في كل قناة : (أ) الجزء العمودي الرأسي الذي ينفتح إلى جوف البطن، (ب) الجزء الأفقي العرضي الذي يتقاطع مع قناة الكلوة الوسطة، و(ج) الجزء العمودي الذنب الذي يلتحم مع نظيره من الجانب المقابل (الشكل 24.14 أ). ومع نزول المبيض، يتنامى الجزء الأولان إلى الأنبوب الرحمي uterine tube (الشكل 24.14 ب) وتلتحم الأجزاء الذنبية لتشكّل القناة الرحمية uterine canal. عندما يتحرك الجزء الثاني من القنوات المجاورة للكلوة الوسطة إنسياً ذنبياً، تأتي الحواف البولية التناسلية تدريجياً

لتتوضع في المستوى المستعرض (الشكل 28.14 أ و ب). وبعد أن تلتحم القنوات عند الخط المتوسط، تتشكل طية حوضية مستعرضة عريضة (الشكل 28.14 ج)، إن هذه الطية، التي تمتد من الجوانب الوحشية للقنوات الملتحمة المجاورة للكلوة الوسطية باتجاه جدار الحوض هي الرباط العريض للرحم **broad ligament of the uterus**. يتوضع الأنبوب الرحمي في حافته العلوية، ويتوضع المبيض على سطحه الخلفي (الشكل 28.14 ج). أما الرحم والرباطان العريضان فتقسم جوف الحوض إلى الجيبية الرحمية المستقيمة **uterorectal pouch** والجيبية الرحمية المثانية **utero-vesical pouch**. أما الجزء الملتحم من الوسطية فيعطى المنشأ لجسم الرحم **corpus** ولعنقه **cervix** وهما محاطان بطبقة من اللحمة المتوسطة التي تشكل الطبقة العضلية للرحم، وعضلية الرحم **myometrium**، وغطاءها الصفاقي، أي مصلية الرحم **perimetrium**.



الشكل 29.14: تشكّل الرحم والمهبل. أ. (9) أسابيع. لاحظ اختفاء الحاجز الرحمي. ب. في نهاية الشهر الثالث. لاحظ نسيج البصلات الجيبية المهبلية. ج. حديث ولادة: تتشكل الأقبية والجزء العلوي من المهبل بتشكّل الفجوات في النسيج المجاور للكلوة الوسطية، وتشكّل الجزء السفلي للمهبل بتشكّل الفجوات في البصلات الجيبية المهبلية.

VAGINA المهبل

بعد فترة قصيرة من وصول الذروة الصلبة للقنوات المجاورة للكلوة الوسطية إلى الجيبية

البولية التناسلية (الشكلان 29.14 و 30.14) ينمو اندلاقان (بروزان) صلبان للخارج من الجزء الحوضي للجيبية (الشكل 29.14 ب و 30.14 ب). هذه البروزات الخارجية هي البصلات الجيبية المهبلية **sinovaginal bulbs** التي تتكاثر وتشكل الصفيحة المهبلية الصلبة **vaginal plate**. يستمر التكاثر عند النهاية الرأسية للصفيحة، مما يزيد المسافة بين الرحم والجيبية البولية التناسلية. يتقنى الإنتبات المهبل على نحو كامل خلال الشهر الخامس. أما التوسعات الشبيهة بالجنح للمهبل حول نهاية الرحم، فهي الأقبية المهبلية **vaginal fornices** وهي من منشأ مجاور للكلوة الوسطية (الشكل 30.14 ج) وبذلك يكون للمهبل منشأ مزدوج، إذ يشتق الجزء العلوي من القناة الرحمية ويشتق الجزء السفلي من الجيبية البولية التناسلية.

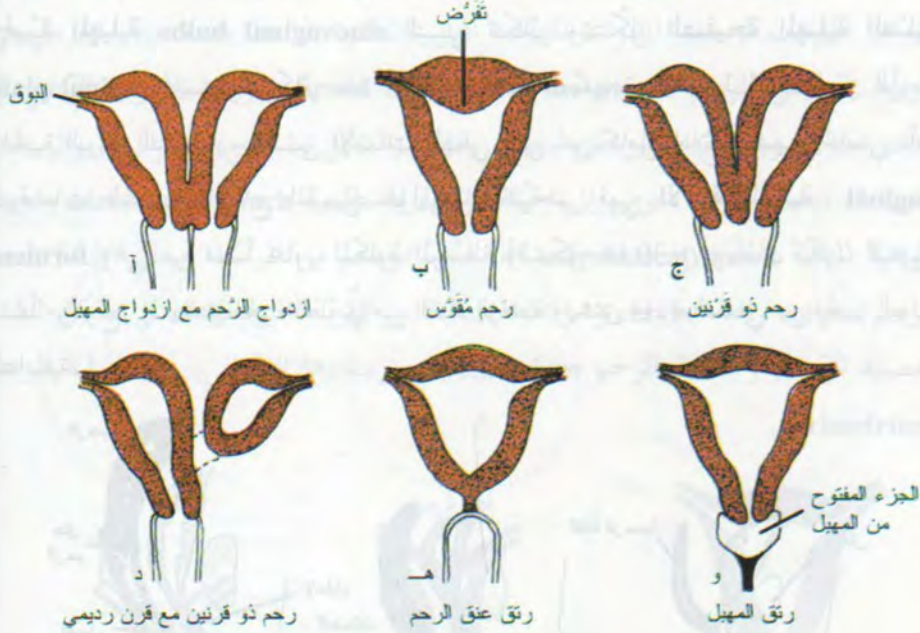


الشكل 30.14: مقاطع سهمية تظهر تشكّل الرحم والمهبل في مراحل مختلفة من النماء. آ. تسع أسابيع. ب. نهاية الشهر الثالث. ج. حديث الولادة.

تبقى لمعة المهبل مفصولة عن لمعة الجيبية البولية التناسلية بصفيحة نسيجية رقيقة، هي غشاء البكارة **hymen** (الشكلان 29.14 ج و 30.14 ج) التي تتألف من طبقة ظهارية للجيبية وطبقة رقيقة من خلايا مهبلية، تنامي فيها عادة فتحة صغيرة أثناء حياة الفترة المحيطة بالولادة.

يمكن للأنثى أن تستبقي بعض بقاوات النبيات المفرغة الرأسية والذنبية في مسراق المبيض، حيث يتشكل هنا المبايض **epoophoron** والبويق **paroophoron** على التوالي (الشكل 24.14 ب) تختفي القناة الكلوية الوسطية باستثناء جزء رأسي صغير موجود في المبايض وأحياناً

باستثناء جزء ذنبي صغير يمكن أن يوجد في جدار الرحم أو المهبل. ويمكن فيما بعد أثناء الحياة أن تشكّل كيسة غارتنر Gartner's cyst (الشكل 24.14 ب).



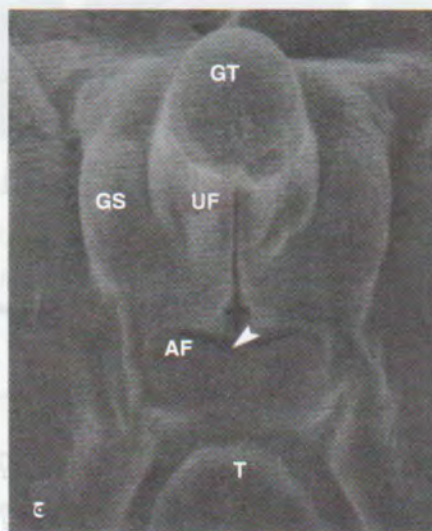
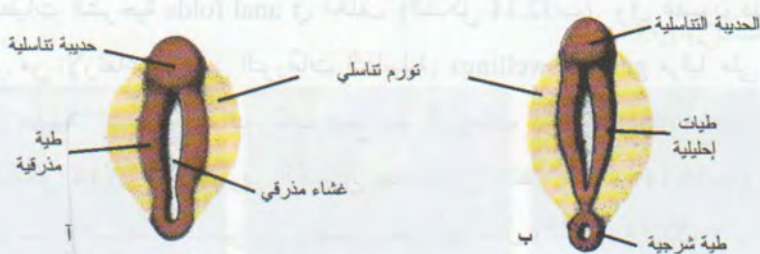
الشكل 31.14: الشذوذات الرئيسية للرحم والمهبل، ناجمة عن استمرار الحاجز الرحمي أو طمس لمعة القناة الرحمية.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

العيوب الرحمية والمهبليّة Uterine and vaginal defects

ينجم تضاعف الرحم Duplications of the uterus عن نقص التحام القنوات المجاورة للكلوة الوسطية في منطقة محدّدة أو على كامل طول خطّ التحامها الطبيعي. يكون الرحم في الشكل الأكثر شدة مضاعفاً بأكمله (الرحم المزدوج uterus didelphys) (الشكل 31.14). وفي الشكل الأقل شدة يكون الرحم مُفرضاً على الخط المتوسط بدرجة خفيفة فقط (رحم مقوس uterus arcuatus) (الشكل 31.14 ب) وأحد الشذوذات الشائعة نسبياً هو الرحم ذو القرنين uterus bicornis وفيه يكون للرحم قرنان يدخلان مهبلًا مشتركاً (الشكل 31.14 ج)، هذه الحالة طبيعية عند العديد من الثدييات تحت المقدمات (أعلى رتب الثدييات). وأما عند المريضات المصابات برتق تام أو جزئي لإحدى من القنوات المجاورة للكلوة

الموسَّطة، فيتوضع الجزء الرُدْمي منها على شكل زائدة (لاحقة) على الجانب التام التّماء. ولما كانت لمعتها لا تتصل عادة مع المهبل، فالمضاعفات شائعة الحدوث (رحم ذو قرنين وحيد العنق مع قرن واحد رُدْمي) (الشكل 31.14د) إذا حدث الرتق في كلا الجانبين، يمكن أن ينجم رتق عنق الرَّحِم (الشكل 31.14هـ) وإذا فشلت البصلات الجبيّة المهبليّة في الالتحام أو لم تنمّ على الإطلاق يحدث تضاعف المهبل أو رتق المهبل، على التوالي (الشكل 31.14آ و و). وثمة في هذه الحالة الأخيرة جيبة مهبليّة صغيرة ناشئة من القنوات المجاورة للكلوة الموسَّطة وتُحيط بفتحة عنق الرَّحِم.

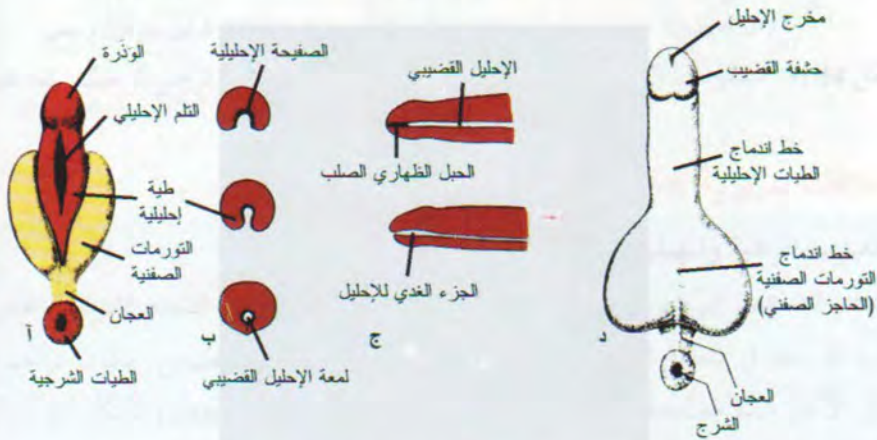


الشكل 32.14: آ. وب. الأعضاء التناسلية الظاهرة في المرحلة المخايدة. آ. (4) أسابيع تقريباً. ب. (6) أسابيع تقريباً. ج. صورة مجهرية إلكترونية تفريسية للأعضاء التناسلية الظاهرية لجنين بشري في حوالي الأسبوع السابع. AF الطية الشرجية، رأس السهم الفتحة الشرجية، GS تورم تناسلي، GT حديبة تناسلية، T الذيل، UF طية إكليلية.

الأعضاء التناسلية الظاهرة EXTERNAL GENITALIA

المرحلة المحايدة indifferent stage

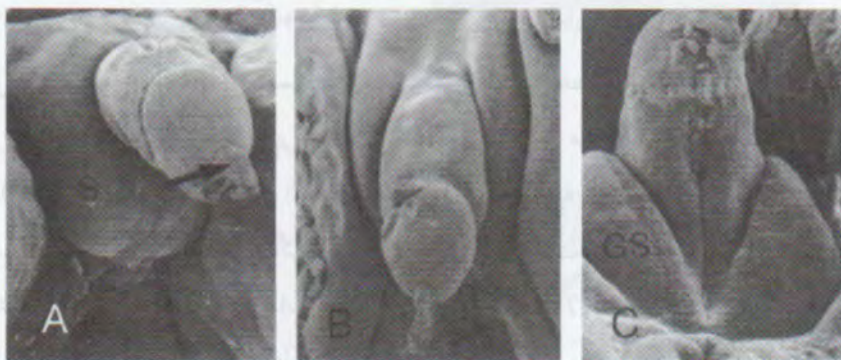
تهاجر خلايا اللُّحمة المتوسطة الناشئة في ناحية التَّلَم الأوَّلِي حول الغشاء المذرقِي في الأسبوع الثالث من النماء، لتشكِّل زوجاً من الطَّيَّات المذرقية cloacal folds المرتفعة قليلاً (الشكل 32.14آ). تلتحم الطَّيَّات في الناحية الرأسية للغشاء المذرقِي لتشكِّل الحدية التناسلية genital tubercle وتنقسم الطَّيَّات في الناحية الذَّنْبِيَّة إلى طَّيَّات إحليلية urethral folds في الأمام والطَّيَّات الشرجية anal folds في الخلف (الشكل 32.14ب). وفي غضون ذلك يصبح زوج آخر من الإرتفاعات، هي التورمات التناسلية، genital swellings مرئياً على جانبي الطَّيَّات الإحليلية. تشكِّل هذه التورمات فيما بعد التورمات الصَّفْنِيَّة scrotal swellings عند الذكر (الشكل 33.14آ) والشفرين الكبيرين عند الأنثى (انظر الشكل 36.14ب) ويستحيل في نهاية الأسبوع السادس، التمييز بين الجنسين على أي حال (الشكل 34.14ج).



الشكل 33.14: آ. نماء الأعضاء التناسلية الظاهرة عند ذكر بعمر (10) أسابيع لاحظ التَّلَم الإحليلي العميق المطوَّق بالطَّيَّتين الإحليليتين ب. مقاطع مستعرضة عبر الوذرة Phallus أثناء تشكِّل الإحليل القضيبِي يُجسَّر التَّلَم البولي التناسلي بالطَّيَّات الإحليلية. ج. نماء الجزء الغدِّي من الإحليل القضيبِي د. الوليد "حديث الولادة".

الأعضاء التناسلية الظاهرة عند الذكر External Genitalia in the male

يتم نماء الأعضاء التناسلية الظاهرة عند الذكر تحت تأثير الأندروجينات المفرزة من خصى الجنين ويتميز بتطاول سريع للحديبة التناسلية التي تُدعى الآن **الوذرة phallus** (الشكلان 33.14 وآ 34.14). وتسحب خلال هذا التطاول الوذرة الطيات الإحليلية إلى الأمام بحيث تُشكّل الجدران الجانبية للثلم الإحليلي **urethral groove**، يمتد هذا الثلم على طول الوجه الذنبى للوذرة المتطاوله لكن لا تصل إلى الجزء الأقصى أي الحشفة **glans**. أما البطانة الظهارية للثلم، والتي تنشأ في الأدم الباطن، فتُشكّل **الصفيحة الإحليلية urethral plate** (الشكل 33.14 ب).



الشكل 34.14: A. الأعضاء التناسلية الظاهرة عند جنين ذكر بعمر (14) أسبوعاً يظهر التحام التورمات الصفنية (S). السهم طغوة tag ظهارية. **B و C.** منظر ظهري وبطني على التوالي للأعضاء التناسلية عند جنين أنثى بعمر (11) أسبوعاً. الحديبة التناسلية في هذه المرحلة أطول مما هي عليه عند الذكر **A**. والتورمات التناسلية (GS) تبقى غير ملتحمة.

تقترب في نهاية الشهر الثالث نهايات الطيات الإحليلية فوق الصفيحة الإحليلية، مشكّلة بذلك **الإحليل القضبي penile urethra** (الأشكال 33.14 ب و 34.14) لا تمتد هذه القناة إلى ذروة الوذرة. ويتشكل هذا الجزء الأقصى من الإحليل خلال الشهر الرابع، عندما تخترق خلايا الأدم الباطن من ذروة الحشفة باتجاه الداخل وتشكّل حبلاً ظهارياً قصيراً، يصبح لهذا الحبل لمعة فيما بعد، وبذلك يشكّل **الصّماخ الإحليلي الظاهر** (الشكل 33.14 ج).

أما التورمات التناسلية، والمعروفة عند الذكر بالتورمات الصفنية، فتنشأ في الناحية الأربية. وتتحرك مع تقدّم النماء باتجاه الناحية الذنبية، ومن ثم تُشكّل كلّ منها نصف الصّفن، ويفصل بين النصفين الحاجزُ الصّفني Scrotal septum (الشكلان 33.14 و 34.14 آ).

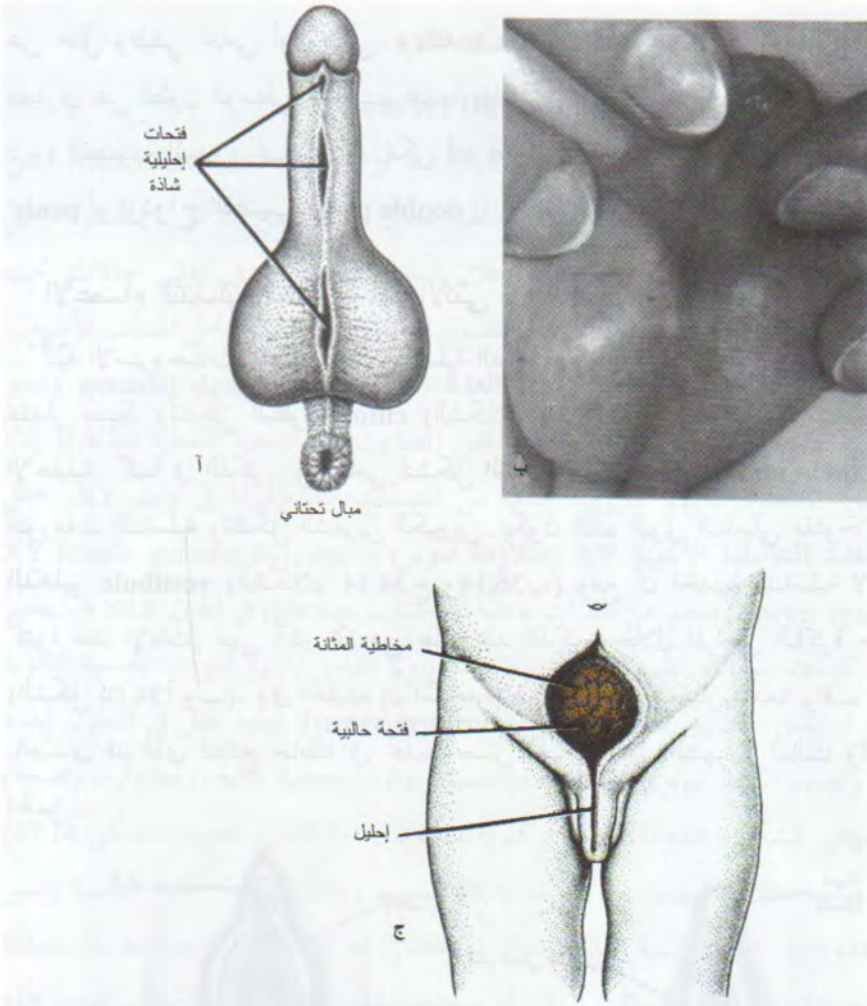
علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

عيوب في الأعضاء التناسلية الظاهرة Defects in the Male Genitalia

يكون التحام الطيّات الإحليلية غير تام في المبال التحتاني hypospadias، وتكون الفتحات الشاذة للإحليل على طول الوجه السفلي للقضيب، عادة قرب الحشفة، أو على طول جسم القضيب أو قرب قاعدة القضيب (الشكل 35.14). يمتد الصّماخ الإحليلي في حالات نادرة على طول الرّفاء الصّفني. وعندما يفشل التحام الطيّات الإحليلية على نحو كامل، تتشكل فلعة slit سهمية عريضة على طول القضيب والصّفن. وعندها تشابه التورمات الصفنية إلى حد كبير الشفرين الكبيرين. يبلغ معدّل حدوث المبال التحتاني 1000/5.3 ولادة، وتُمثّل هذه النسبة ضعف ما كانت عليه في السنوات 15-20 الماضية ولا يعرف سبب هذا الإزداد، لكن تقترح إحدى النظريات أنّه قد يكون نتيجة لارتفاع الإستروجينات البيئية (الاضطرابات الصّماوية، انظر الفصل 7).

المبال الفوقاني Epispadias هو شذوذ نادر ويحدث في (1/30.000 ولادة) وفيه يكون الصّماخ الإحليلي على ظهر القضيب، وعوضاً عن التنامي في الناحية الرأسية من الغشاء المذرق، يبدو أنّ الحدية التناسلية تتشكّل في ناحية الحاجز البولي المستقيمي. ولذا يتوضع لهذا السبب جزء من الغشاء المذرق رأسياً بالنسبة للحدية التناسلية، وعندما يتمزّق هذا الغشاء، فإنّ مخرج الجيب البولي التناسلي يتحرك ليتوضع على الوجه الرّاسي للقضيب (الشكل 35.14 ج) مع أنّ المبال الفوقاني يمكن أن يحدث كعييب منعزل لكن غالباً ما يترافق مع إكشاف المثانة.

يعدّ **exstrophy of the bladder** (انقلابها للخارج) المبال الفوقاني في إكشاف المثانة (الشكلان 16.14 و 35.14 ج) بتشكّل في الحالة السوية جدار البطن أمام المثانة من الأدم المتوسط التّلمي البدائي، ملمحاً ثابتاً فيها وتكون مخاطية المثانة مقلوبة (مكشوفة) للخارج. (الشكلان 16.14 و 35.14 ج) بتشكّل في الحالة السوية جدار البطن أمام المثانة من الأدم المتوسط التّلمي البدائي،



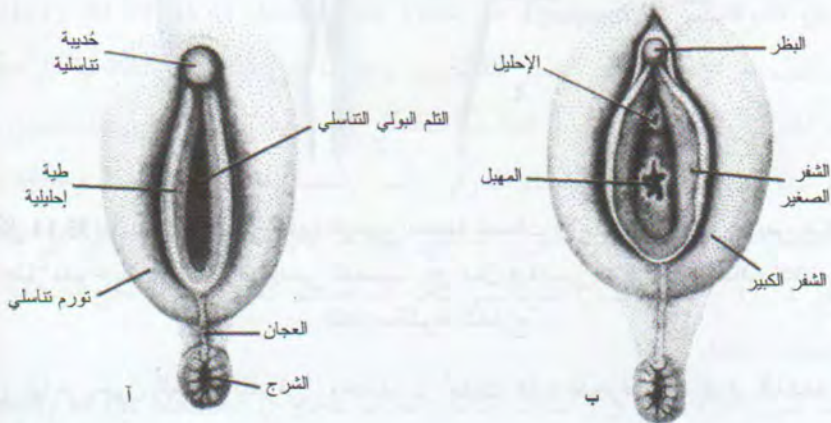
الشكل 35.14: آ. مبال تحتاني يُظهر المواضع المختلفة لفتحات الإكليل الشاذة ب. مريض بمبال تحتاني، الإكليل مفتوح على السطح البطناني للقضيب. ج. مبال فوقاني مترافق مع إكشاف المثانة. مخاطية المثانة مكشوفة للخارج.

الذي يهاجر حول الغشاء المذرق. وعندما لا تحدث هذه الهجرة، فإن تمزق الغشاء المذرق يمتد رأسياً، محدثاً إكشاف المثانة.

صغر القضيب Micropenis يحدث عندما لا يوجد تنبيه إندروجيني كاف لنمو الأعضاء التناسلية الظاهرة وعادة ما ينجم صغر القضيب عن قصور الغدد التناسلية الأولى أو

عن خلل وظيفي نخامي أو وطائي. وبالتعريف يكون القضيب أقصر بمقدار 2.5 انحراف معياري عن الطول الوسطي للقضيب عندما يقاس طوله على السطح الظهري من العانة إلى ذروة القضيب الممدود تحت الشّد. يمكن أن يحدث القضيب المنشعب أو المشقوق Bifid penis أو ازدواج القضيب double penis إذا ما انشطرت الحدية التناسلية.

الأعضاء التناسلية الظاهرة عند الأنثى External Genitalia in the female
تنبّه الاستروجينات نماء الأعضاء التناسلية الظاهرة عند الأنثى إذ تتطاول الحدية التناسلية بمقدار بسيط وتُشكّل البظر clitoris (الشكلان 34.14 ب، 36.14 آ) ولا تلتحم الطيات الإحليلية، كما في الذكر، بل تنامي لتشكّل الشفرين الصغيرين labia minora. تتضخم التورمات التناسلية وتشكّل الشفرين الكبيرين. يكون التلم البولي التناسلي مفتوحاً ويشكّل الدهليز vestibule (الشكلان 34.14 ج و 36.14 ب) ومع أنّ الحدية التناسلية لا تتطاول كثيراً عند الإناث، فهي أكبر ممّا هي عليه عند الذكور خلال المراحل الباكرة من النماء (الشكل 34.14 آ وب). وفي الحقيقة إنّ استخدام طول الحدية كميّار عندما يراقب بالتصوير بالصّدَى قد أدّى لنتائج خاطئة في تحديد جنس الجنين خلال الشهرين الثالث والرابع من الحمل.



الشكل 36.14: نماء الأعضاء التناسلية الظاهرة عند أنثى (5) شهور (آ) وعند وليدة (حديث ولادة) (ب).

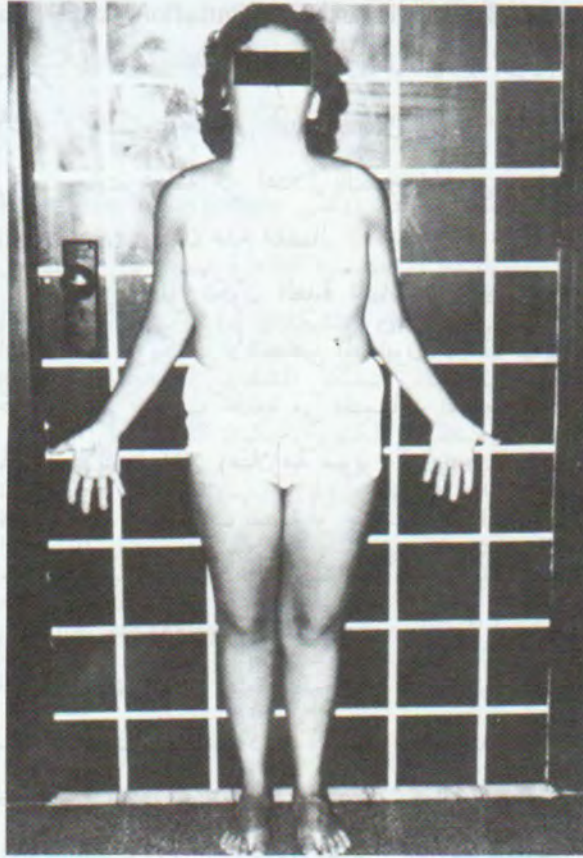
علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

عيوب في التمايز الجنسي Defects in sex Differentiation

متلازمة كلاينفلتر: لها النمط النووي 47,XXY أو أنواع أخرى مثال XXXY وهي الشذوذ الكبير الأشيع في التمايز الجنسي، تحدث بمعدل 1/500 من الذكور. يتظاهر المرض بالعقم، والتثدي، وبدرجات مختلفة من اعتلال النضج الجنسي، وفي بعض حالات تحت النُدْرَجَة (androgenization)، يكون عدم انفصال التديدين XX هو العامل المُسبِّب الأشيع. تغيب الخلايا البيضية في خلل تكوّن الغدة التناسلية gonadal dysgenesis وتبدو المبايض كغدد تناسلية تَلَمِيَّة. ويكون الأشخاص المصابون من الناحية التّمْطِيَّة الظاهرية إناثاً لكن يمكن أن تكون لديهم ضروب مختلفة من المتمّمات الصبغية بما في ذلك XY. خلل تكوّن الغدد التناسلية الأنثوية XY (متلازمة سوير) XY female gonadal dysgenesis (swyer syndrome). ينجم عن طفرات نُقْطِيَّة أو خَبَنَات deletion في الجين SRY هنا يظهر المصابون كإناث سوّيات (طبيعيات) لكن لا يطمئن ولا تنامي لديهم الميزات الجنسية الثانوية عند البلوغ. لدى المصابين بمتلازمة تيرنر Turner syndrome أيضاً خلل في التكون الغدد التناسلية ولديهم النمط النووي 45,X وقامة قصيرة، وقوس حنكية عالية ورقبة وتُراء (مجنحة) وصدر درعي الشكل وشذوذات قلبية وكلوية وتكون حلمة الثدي مقلوبة (الشكل 37.14) ويكون غياب الخلايا البيضية في حالات 45,X بسبب زيادة حسارة الخلية البيضية وليس بسبب شذوذات الخلية الجنسية. ولما كان النماء الجنسي للذكور والإناث يبدأ بطريقة متماثلة لذا ليس مدهشاً حدوث شذوذات في التمايز وتحديد الجنس. ففي بعض الحالات تؤدي هذه الشذوذات لوجود أشخاص لديهم ميزات من كلا الجنسين وهو ما يعرف بالخنثى hermaphrodites. تمتلك الخُنْثَى الحقيقة نسيجاً مبيضياً وخصوياً وعادةً ما يكونان متحدين على شكل خصى مَبْيُضِيَّة ovotestes. يكون النمط النووي في 70% من الحالات هو 46,XX ويوجد عادة رحم. أما الأعضاء التناسلية الظاهرة فتكون ملتبسة أو أنثوية غالبية. ويُربى معظم هؤلاء الأشخاص على أنّهن إناث.

يكون جنس التّمط الجيني في الخنثوة الكاذبة pseudohermaphrodites مُقْتَنَعاً. عموماً يظهر نمط ظاهري يشابه إلى حد بعيد الجنس الآخر. وعندما يكون لديها خصى تدعى خنثى كاذبة

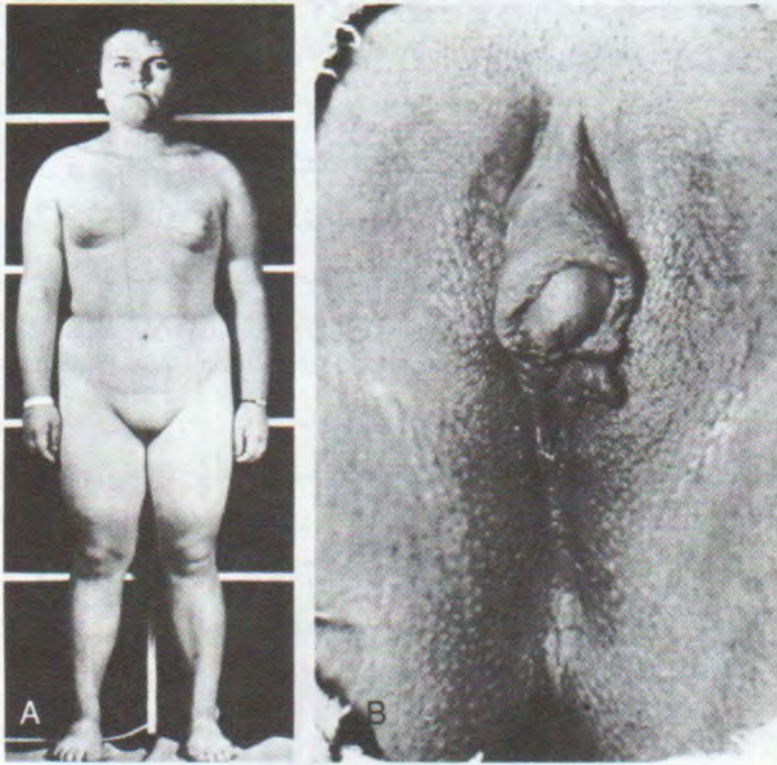
ذكورية، وعندما يوجد مبيض تُسمَّى خنثى كاذبة أنثوية.



الشكل 37.14: مريضة بمتلازمة تيرنر، والتي تتميز بالمتَمِّم الصبغي 45.X. لاحظ غياب النضج الجنسي، والملامح النمطية الأخرى، رقبة مجنحة، صدر عريض مع حلقات بعيدة جداً عن بعضها، وقامة قصيرة.

الخنوثة الكاذبة الأنثوية female pseudohermaphroditism والسبب الأشيع في حدوثها هو وجود فرط التنسج الكظري الخلقي (المتلازمة الكظرية التناسلية) congenital adrenal hyperplasia (adrenogenital syndrome). تؤدي الشذوذات الكيميائية الحيوية (بيوكيميائية) في الغدد الكظرية إلى تناقص إنتاج الهرمون الستيرويدي وازدياد إنتاج هرمون قشرة الكظر (ACTH). يُثَبِّط في معظم الحالات 21 هيدروكسي وبذلك لا يُحوَّل - 17 هيدروكسي بروجستيرون (17-OHP) إلى 11- دي أوكسي كورتيزول فتزداد مستويات

ACTH استجابة لغياب في إنتاج الكورتيزول مما يؤدي إلى توفر كميات فائضة من 17-OHP ولذا نجد نتاجاً غزيراً من الأندروجينات. وهنا يمتلك المريض المتممات الصبغية 46,XX والنوى الإيجابية الكروماتين، والمبايض ولكن الإنتاج الغزير من الأندروجينات يذكر (من الذكر) الأعضاء التناسلية الظاهرة. ويتباين هذا التذكير من كبر البظر إلى أعضاء تناسلية ظاهرة ذكرية (الشكل 38.14) وكثيراً ما توجد ضخامة بظرية (تضخم البظر) والتحام جزئي للشفرين الكبيرين، مما يعطي مظهر الصفن، وجيب بولي تناسلي صغير مستسلم.



الشكل 38.14: آ. مريضة مصابة بخنوثة كاذبة أنثوية ناجمة عن فرط تنسج كظري خلقي (المتلازمة الكظرية التناسلية) ب. تُبدي الأعضاء التناسلية الظاهرة التحام الشفرين الكبيرين وضخامة البظر.

خنوثة كاذبة ذكرية Male pseudohermaphrodites يكون المتمم الصبغي عندهم 46,XY وتكون خلاياهم عادة سلبية الكروماتين. وتناقص إنتاج الهرمونات الأندروجينية

وتكون MIS مسؤولة عن هذه الحالة. وتتباين الميزات الجنسية الظاهرة والباطنة كثيراً بحسب درجة تنامي الأعضاء التناسلية الظاهرة ووجود مشتقات من مجاورة الكلوة الموسّطة.

متلازمة عدم التحسس للأندروجين (سابقاً الإستثناث الخصوي) Androgen (insensitivity syndrome Formerly testicular feminization) تحدث عند مرضى لديهم المتعمم الصبغي 46.xy لكن مظهرهم الخارجي مظهر أنثى طبيعية (الشكل 39.14) ينجم هذا الاضطراب عن نقص مستقبلات الأندروجين أو فشل النسيج في الاستجابة لمعقدات المستقبل - داي هيدرو تستوستيرون. ولذا تكون الأندروجينات المفززة من الخصى غير فعّالة في تحريض تمايز الأعضاء التناسلية الظاهرة. ولما كان هؤلاء المرضى لديهم خصى ويمتلكون NIS فإن الجهاز المجاور للكلوة الوسطى يكون مُثَبَّطاً والأنابيب الرحمية والرحم غائبة. والمهبل قصير ومغلق وكثيراً ما توجد الخصيتان في الناحية الأربية أو الشفوية لكن لا يحدث تَكَوُّن النطاف، وأكثر من ذلك توجد زيادة في خطر تشكّل الأورام في هذه البنس، وتتطور عند 33% من هؤلاء الأشخاص تتطور خباثات قبل سن (50) سنة. هذه المتلازمة هي اضطراب مُتَنَحٍّ يرتبط بالصبغي X ويحدث في 1/20.000 ولادة حية.



الشكل 39.14: مريضة مصابة بمتلازمة عدم التحسس للأندروجين، والتي تتميز بالمتعمم الصبغي

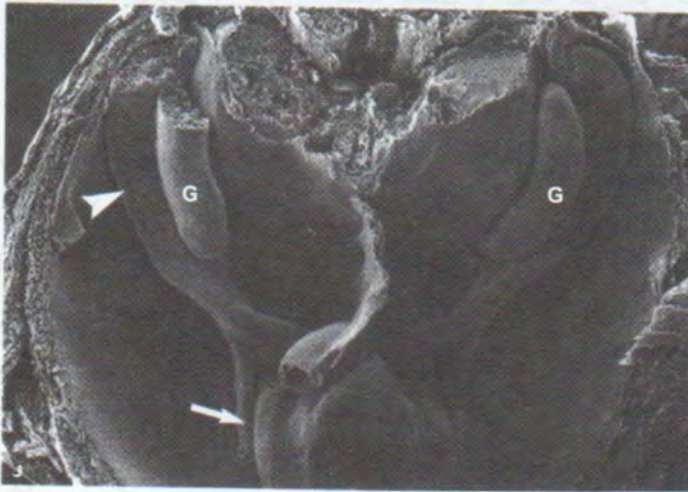
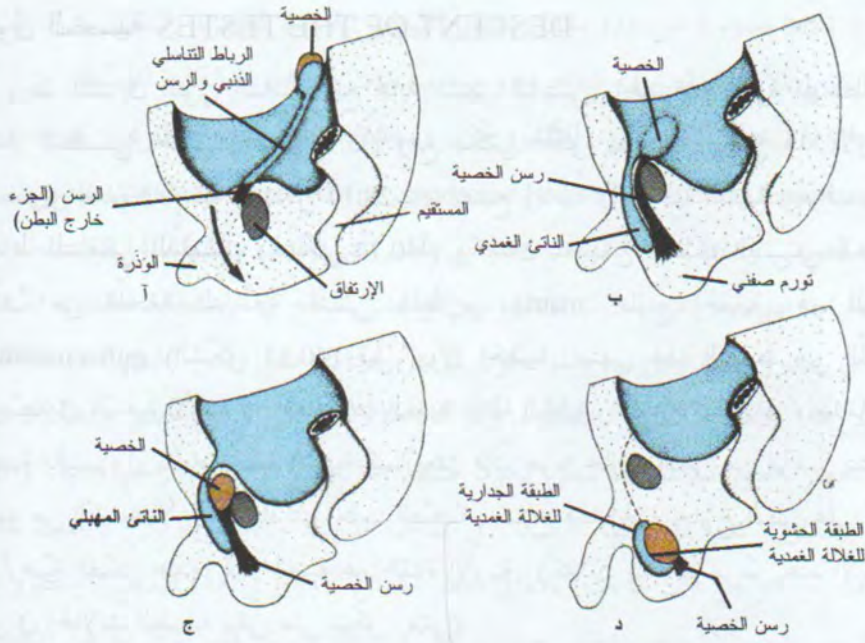
.46,XY

نزول الخصية DESCENT OF THE TESTES

يربط المسراق البولي التناسلي مع نهاية الشهر الثاني، الخصية والكلوة الموسّطة إلى الجدار البطنى الخلفي (الشكل 3.14آ) ومع تنكّس الكلوة الموسّطة، يعمل هذا الارتباط كمساريق للغدة التناسلية (الشكل 28.14ب). يصبح رباطياً في الناحية الذنبية ويعرف باسم **الرّباط التناسلي الذنبى** (الشكل 40.14آ) وكذلك يمتد من القطب الذنبى للخصية تكثّف من اللّحمة المتوسّطة غني بالمطارس matrix خارج الخلوية، هو الرّسن **gubernaculum** (الشكل 40.14) قبل نزول الخصية، ينتهي هذا الشريط من اللّحمة المتوسّطة في النّاحية الأربية بين العضلات البطنية المائلة الباطنة والظاهرة المتمايزة. وعندما تبدأ الخصية بالنزول باتجاه الحلقة الأربية فيما بعد، فإنّ جزءاً خارج البطن من الرّسن يتشكّل وينمو من النّاحية الأربية باتجاه التورمات الصّفنّية. يصبح هذا الجزء خارج البطن على تماس مع أرضية الصّفن عندما تمرّ الخصية عبر القناة الأربية، (كذلك يتشكّل الرّسن عند الإناث، لكن في الحالات الطبيعية يبقى على شكل ردئى).

إن العوامل التي تتحكم في نزول الخصية ليست واضحة على نحو كامل. يبدو أنّ انتبات الجزء خارج البطن من الرّسن يُسبّب الهجرة داخل البطن، ويبدو أنّ ازدياد الضغط داخل البطن بسبب نمو الأعضاء يُسبّب المرور عبر القناة الأربية، ويبدو أنّ تنكّس الجزء خارج البطن من الرّسن يُتمّم حركة الخصيتين إلى ضمن الصّفن. تصل الخصية في الحالة الطبيعية إلى القناة الأربية في حوالي الأسبوع 12 من الحمل، ثمّ تهجر عبر القناة الأربية في الأسبوع 28 وتصل إلى الصّفن في الأسبوع 33 (الشكل 40.14). تتأثر هذه العملية بالهرمونات، بما في ذلك الأندروجينات و MIS. تبقى التروية الدموية للخصية من الأجر أثناء النزول، وتمتد الأوعية الخصوية من منشئها القطنى إلى الخصية في الصّفن.

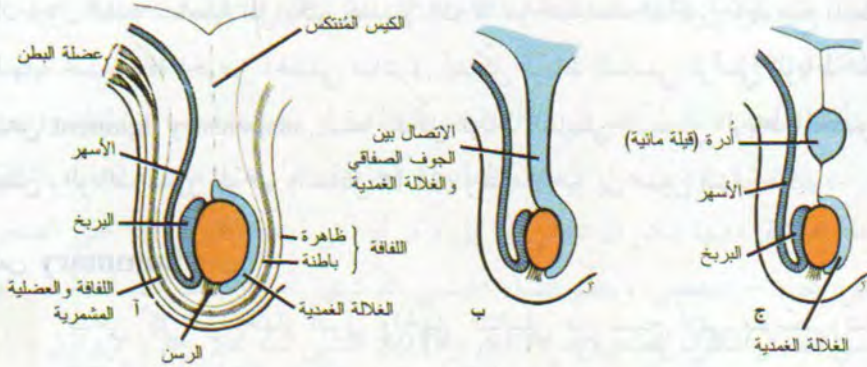
وعلى نحو مستقل عن نزول الخصية، يُشكّل صفاق الجوف البطنى اندلاقاً (بروزاً للخارج) على جانبي الخط الناصف إلى ضمن الجدار البطنى البطنانى. يتبع هذا الاندلاق أي الناتئ الغمدى **processus vaginalis** مسير رسن الخصية إلى ضمن التورمات الصّفنّية (الشكل 40.14ب)، ومن ثمّ يندلق الناتئ الغمدى، مترافقاً بالطبقات العضلية واللّغافية من جدار الجسم، إلى ضمن التورم الصّفنى فيشكّل القناة الأربية **inguinal canal** (الشكل 41.14).



الشكل 40.14: نزول الخصي آ. أثناء الشهر الثاني. ب. في منتصف الشهر الثالث - الصفاق المبطن للجوف العام يندلق (يبرز للخارج) ضمن التورم الصفني، حيث يشكل هنا الناتئ الغمدي (الغلاية الغمدية) ج. في الشهر السابع. د. بعد فترة قصيرة من الولادة. هـ. صورة مجهرية إلكترونية تفريسية لجنتين فأر يظهر الغدة التناسلية البدائية (G) قناة الكلوة الوسطية (رؤوس الأسهم)، والرسن (الأسهم).

تنزل الخصية عبر الحلقة الأربية ومن فوق حافة فرع العظم العائسي لتوجد في الصّفن عند الولادة. وتغطي الخصية عندئذ بطيّة منعكسة من الناتئ الغمدي (الشكل 40.14د). إن الطبقة الصّففاقية المغطّية للخصية هي الطبقة الحشوية من الغلالة الغمدية، بينما تُشكّل بقيّة الكيس الصّففاقي الطبقة الجدارية من الغلالة الغمدية (الشكل 40.14د). وتمحّي القناة الضيقة الواصلة بين لمعة الناتئ الغمدي والجوف الصّففاقي عند الولادة أو بعد فترة قصيرة منها.

إضافة إلى كون الخصية مُغطّاة بالطبقات الصّففاقية المشتقة من الناتئ الغمدي، تصبح مُعمّدة بطبقات مشتقة من الجدار البطني الأمامي الذي تمر خلاله، وهكذا تشكّل اللّفافة المستعرضة اللّفافة المنوية الباطنة، وتعطي العضلة البطنية الباطنة المائلة المائل المنشأ للّفافة والعضلة المشمرية، وتشكّل العضلة البطنية الظاهرة المائلة اللّفافة المنوية الظاهرة (الشكل 41.14آ). أما العضلة البطنية المستعرضة فلا تشارك بأي طبقة، إذ إنّها تتقوّس فوق هذه الناحية ولا تُعطّي مرّ الهجرة.



الشكل 41.14: آ. الخصية، والبربخ، والقنوات الدافقة، وطبقات مختلفة من جدار البطن التي تحيط بالخصية في الصّفن. ب. الناتئ الغمدي على اتصال مفتوح مع الجوف الصّففاقي، تنزل في مثل هذه الحالة، أجزاء من العرى المعوية غالباً باتجاه الصّفن وأحياناً إلى داخله، مُسببة الفتق الأربي. ج. أدرة (قيلة مائية).

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

الفتوق واختفاء الخصية Hernias and cryptorchism

ينغلق الاتصال في الحالة الطبيعية بين جوف البطن والناتئ الغمدي في الكيس الصّففاقي خلال السنة الأولى بعد الولادة (الشكل 40.14د). إذا ما بقي هذا الممر مفتوحاً، يمكن لعري

معوية أن تنزل إلى ضمن الصفن محدثة بذلك الفتق الأربي الخلقي (الشكل 41.14 ب). وأحياناً يكون أمحاء هذا المر غير منتظم، ممّا يترك كيسات صغيرة على طول مساره، ويمكن لهذه الكيسات فيما بعد أن تفرز سائلاً، مشكلة أذرة الخصية و/ أو الحبل المنوي (الشكل 41.14 ج).

تكون الخصيتان في الصفن قبل الولادة عند 97% من الولدان الذكور. ويُتمّم النزول في معظم البقية الباقية، خلال الأشهر الثلاثة الأولى بعد الولادة. وعلى أيّ حال تفشل خصية أو خصيتان في النزول عند أقل من 1% من الرضع، وتدعى الحالة اختفاء الخصية، ويمكن أن تنجم عن نقص إنتاج الأندروجين (تستوستيرون). تفشل الخصية غير النازلة (المختفية) في إنتاج طُفاف ناضجة، وتتصاحب الحالة في 3-5% من الحالات مع شذوذات كلوية.

DESCENT OF THE OVARIES نزول المبيضين

إنّ نزول الغدد التناسلية أقل بكثير عند الإناث ممّا هو عليه عند الذكور، ويتوضع المبيضان في النهاية تحت حافة الحوض الحقيقي مباشرة، يُشكّل الرباط التناسلي الرأسي الرباط المعلق للمبيض suspensory ligament، بينما يُشكّل الرباط التناسلي الذنبى الرباط المخصوص للمبيض والرباط المدور للرحم (الشكل 24.14) ويمتد الأخير إلى ضمن الشفر الكبير.

ملخص Summary

يتنامى كلّ من الجهاز البولي والجهاز التناسلي من نسيج أديمي متوسط وتنامي ثلاثة أجهزة بولية في متوالية زمنية من القطع الرأسية إلى الذنبية: سليفة الكلوة، التي تتشكل في الناحية الرقبية، هي بنية أثرية.

أما الكلوة الوسطية التي تتشكل في الناحيتين الصدرية والقطنية فكبيرة وتتميز بالوحدات المُفرغة (الكُليونات) وقناتها الجامعة الخاصة، أي قناة الكلوة الوسطية أو قناة وولف. يمكن أن تكون وظيفية لفترة قصيرة عند الإنسان، لكن يختفي معظم هذا الجهاز. وتُشكّل القنوات والنبيبات من الكلوة الوسطية مجرى للمني من الخصية إلى الإحليل. أما عند الأنثى فتتقهقر هذه القنوات وتتنكس.

الكلية الثّالِية أو الكلية الدائمة، تتنامى من مصدرين. فهي تُشكّل نُبيباتها أو كليوناتها المفرغة الخاصة بها مثل بقية الأجهزة، لكن تنشأ جملتها الجامعة من **البرعم الحالبِي**، وهو انتبات من قناة الكلوة المُوسّطة. ينشأ من هذا البرعم الحالب والحويضة الكلوية والكؤيسات وكامل جملتها الجامعة (الشكل 5.14). ويعدّ الاتصال ما بين الجملة الجامعة وجملة النُبيبات المفرغة أساسياً لنماء طبيعي (الشكل 6.14) WT1 التي تعبّر عنها اللّحمة المتوسطة، التي تجعل هذا النسيج مؤهلاً للاستجابة لتحريض البرعم الحالبِي. يحدث التأثير ما بين البرعم واللّحمة المتوسطة من خلال إنتاج GDNF و HGF من اللّحمة المتوسطة مع مستقبلاتهما للتيروزين كيناز RET و MET، على التوالي، المنتجة من الظهارة الحالبية. أما PAX2 و WNT4 التي ينتجها البرعم الحالبِي وتُسبّب تظهرن اللّحمة المتوسطة للكلوة التالية تحضيراً لتمايز النبيب المفرغ (الشكل 7.14) يمكن أن يؤدي الانقسام الباكر للبرعم الحالبِي إلى كُلية مشطورة أو غلاويّة مع حوالب منتبذة (الشكل 9.14) والتوضعات الشاذة للكلية، مثل الكلية الحوضية والكلية الحدوية أي مثل حدود الحصان معروفة جيداً أيضاً (الشكل 11.14).

يتألف الجهاز التناسلي مما يلي: (آ) الغدد التناسلية أو الغدد الجنسية البدائية. و(ب) من القنوات التناسلية، و(ج) من الأعضاء التناسلية الظاهرة. تمرّ جميع هذه المركبات الثلاثة في مرحلة محايدة، وفيها يمكن أن تتنامى إمّا إلى ذكر أو أنثى. ينتج الجين SRY على الصبغي Y العامل المحدّد - للخصى وينظّم النماء الجنسي الذكري. أما الجينات المتسلسلة من SRY فتشمل **العامل المكوّن للمسترويد (SF1)** و **SOX9** التي تُنبّه تمايز خلايا سيرتولي ولايديغ في الخصية، ويسبب التعبير في الجين SRY: (آ) نماء الحبال (الخصوية) اللبّية، و(ب) تشكيل الغلالة البيضاء و(ج) إفشال نماء الحبال (المبيضية) القشرية. في حال غياب الجين SRY فإنّ الخافض SF1 مشاركة تعبّر DAX1 مع التنظيم SF1، واستمرار تعبّر WNT4 في الحافة الغدّيّة التناسلية يسبب تشكّل المبيضين مع (آ) حبال قشرية غطية (ب) واختفاء الحبال (الخصويّة) اللبّية و(ج) فشل نماء الغلالة البيضاء (الشكل 21.14). عندما تفشل الخلايا المنتشة البدئية في الوصول إلى المرحلة المحايدة، تبقى الغدّة التناسلية محايدة (غير متميزة) أو غائبة. تتنامى جملة القنوات المحايدة والأعضاء التناسلية الظاهرة تحت تأثير الهرمونات، إذ ينبّه

التستوستيرون المفرز من خلايا لايديج في الخصية نماء القنوات الكلوية الموسّطة (البربخ، الأسهر) بينما يسبب MIS المنتج من خلايا سيرتولي في الخصية تقهقر القنوات المجاورة للكلية الوسطى (جملة القنوات الأنثوية) ويُنبّه الـ دي هيدروتستوستيرون نماء الأعضاء التناسلية الظاهرة، والقضيب والصّفن والبروستاتة (الشكل 26.14). وتؤثر الإستروجينات على نماء الجملة المجاورة للكلية الوسطى الأنثوية، وتشمل الأنبوب الرّحمي والرّحم وعنق الرّحم، والجزء العلوي من المهبل، وكذلك تُنبّه تمايز الأعضاء التناسلية الظاهرة، وتشمل البظر والأشعار والجزء السفلي من المهبل (الشكل 26.14) إنّ حدوث أخطاء في إنتاج الهرمونات الجنسية أو في التحسّس لها يؤدي إلى سيطرة الميزات الأنثوية تحت تأثير الإستروجينات الوالدية والمشيّمة.

مشاكل للحل

1. تتشكّل خلال نماء الجهاز البولي، ثلاثة أجهزة. ما هذه الأجزاء؟ وما الأجزاء التي تبقى عند الوليد؟
2. لم تكن الخصيتان موجودتان في الصّفن عند الولادة عند رضيع ذكري، تمّ تحديد موقعها في جوف البطن فيما بعد، ما المصطلح الذي يُطلق على هذه الحالة، وهل يمكنك أن تشرح المنشأ الجنيني لهذا العيب؟
3. قيل إنّ للأعضاء التناسلية الظاهرة الذكورية والأنثوية تنادّد ما هذا التنادد *homology* - وما أصوله الجنينية؟
4. طلبت المرأة الشابة الاستشارة والنصح بعد عدّة سنوات من محاولاتها لتصبح حاملاً، أظهر الفحص وجود رحم ذي قرنين. كيف لمثل هذا الشذوذ أن يحدث؟

قراءات مقترحة

- Behringer RR, Finegold MJ, Cate RL: Müllerian-inhibiting substance function during mammalian sexual development. *Cell* 79:415, 1994.
- Griffin JE, Wilson JD: Disorders of sexual differentiation. In Walsh PC, et al (eds): *Campbell's Urology*. Philadelphia, WB Saunders, 1986.
- Haqq CM, et al.: Molecular basis of mammalian sexual determination: activation of mullerian inhibiting substance gene expression by SRY. *Science* 266:1494, 1994.

- McElreavey K, et al.: A regulatory cascade hypothesis for mammalian sex determination: SRY represses a negative regulator of male development. *Proc Natl Acad Sci* 90:3368, 1993.
- Mesrobian HGJ, Rushton HG, Bulas D: Unilateral renal agenesis may result from in utero regression of multicystic dysplasia. *J Urol* 150:793, 1993.
- Mittwoch U: Sex determination and sex reversal: genotype, phenotype, dogma and semantics. *Hum Genet* 89:467, 1992.
- O'Rahilly R: The development of the vagina in the human. In Blandau RJ, Bergsma D (eds): *Morphogenesis and Malformation of the Genital Systems*. New York, Alan R Liss, 1977:123.
- Paulozzi LJ, Erickson JD, Jackson RJ: Hypospadias trends in two US surveillance systems, *Pediatrics* 100:831, 1997.
- Persuad TVN: Embryology of the female genital tract and gonads. In Copeland LJ, Jarrell J, McGregor J (eds): *Textbook of Gynecology*. Philadelphia, WB Saunders, 1992.
- Saxen L, Sariola H, Lehtonen E: Sequential cell and tissue interactions governing organogenesis of the kidney. *Anat Embryol* 175:1, 1986.
- Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM (eds): *Human Malformations and Related Anomalies*, vol 2. New York, Oxford University, 1993.
- Swain A, Narvaez V, Burgoyne P, Camerino G, Lovell-Badge R: Dax 1 antagonizes Sry action in mammalian sex determination, *Nature* 391:761, 1998.
- Tilmann C, Capel B: Mesonephric cell migration induces testes cord formation and Sertoli cell differentiation in the mammalian gonad. *Dev* 126:2883, 1999.
- Vaino S, Heikkilä M, Kispert A, Chin N, McMahon AP: Female development in mammals is regulated by WNT4 signaling. *Nature* 397:405, 1999.
- Van der Werff JFA, Nievelstein RAJ, Brands E, Linjsterburg AJM, Vermeij-Keers C: Normal development of the male anterior urethra. *Teratology* 61:172, 2000.
- Vilain E, Jaubert F, Fellows M, McElreavey K: Pathology of 46,XY pure gonadal dysgenesis: absence of testes differentiation associated with mutations in the testes determining factor. *Differentiation* 52:151, 1993.
- Wensing CJG, Colenbrander B: Normal and abnormal testicular descent. *Oxf Rev Reprod Biol* 130, 1986.
- Woolf AS: Clinical impact and biological basis of renal malformations. *Seminars Nephrol* 15:361, 1995.

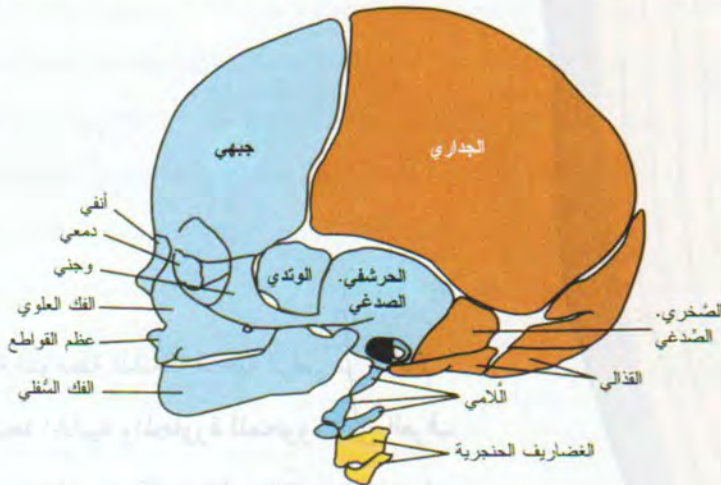
الفصل الخامس عشر

الرأس والعنق Head and Neck

تشتق اللحمية المتوسطة المشكلة لناحية الرأس من الأديم المتوسط للصفحة الجانبية والمجاورة للمحور، ومن العرف العصبي ومن مناطق متشعبة من الأديم الظاهر تعرف باسم اللوحات الأديمية الظاهرة ectodermal placodes . يشكل

الأديم المتوسط المجاور للمحور (الجسيدات والقطع الجسدية somites & somitomeres) أرضية صندوق الدماغ وجزءاً صغيراً من الناحية القذالية (الشكل 1.15) (انظر الفصل 8) وجميع العضلات الإرادية للناحية القحفية الوجهية (انظر الفصل 9) والأدمة والنسيج الضام في الناحية الظهرانية للرأس. والسحايا المتوضعة ذنباً نسبة للدماغ المقدم. ويشكل الأديم المتوسط للصفحة الجانبية الغضاريف الخنجرية (الطرجهالي والحلقي) والنسيج الضام في هذه الناحية. تنشأ خلايا العرف العصبي في الأديم الظاهر العصبي لنواحي الدماغ المقدم، والدماغ المتوسط والدماغ المؤخر، وتهاجر بطنائياً إلى الأقواس البلعومية وحول الدماغ المقدم والقديح البصري إلى الناحية الوجهية (الشكل 2.15) ويشكل في هذه المواضع

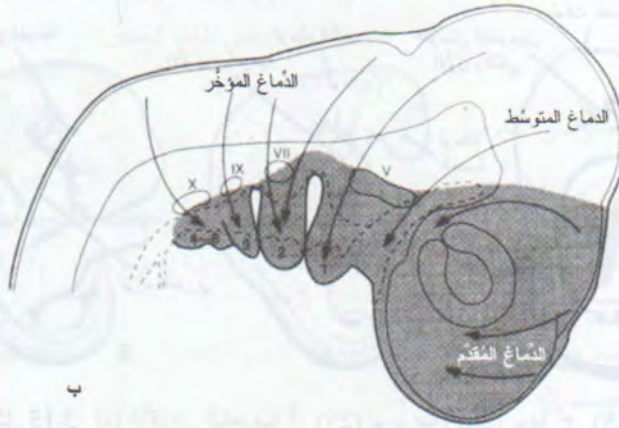
أوسط الوجه والبنى الهيكلية للقوس البلعومية (الشكل 1.15) وجميع النسيج الأخرى في هذه النواحي، بما في ذلك الغضروف، والعظم والعاج والوتر والأدمة، والعنكبوتية والحنون والعصبونات الحسية والسدى الغذائية. تُشكّل الخلايا من اللوحات الأديمية الظاهرة مع العرف العصبي، عصبونات العقد الحسية القحفية الخامسة والسابعة والتاسعة والعاشر.



الشكل 1.15: البنى الهيكلية للرأس والوجه. تشتق اللحمة المتوسطة لهذه البنى من العرف العنصري (الأزرق) ومن الأديم المتوسط للصفيحة الجانبية (أصفر) والأديم المتوسط المجاور للمحور (الجليسيدات والقطع الجليدية) (الأحمر).

تَشكُلُ الأَقْوَاسُ البَلْعُومِيَّةُ أو الخيشومية pharyngeal or branchial arches الملامح الأكثرَ نمطيةً في نماء الرأس والعنق. تظهر هذه الأَقْوَاسُ في الأسبوعين الرابع والخامس من النماء وتشارك في إعطاء المظهر الخارجي المميّز للجنين (الجدول 1.15 والشكل 3.15). تتألف في البداية من قضبان من النسيج اللحمي المتوسط المفصولة عن بعضها بفلوح clefts عميقة تعرف باسم الفلوح البلعومية (الخيشومية) (الشكل 3.15 ج، 6.15) وفي الوقت نفسه، يظهر مع نماء الأَقْوَاس والفلوح، عدد من الجيوب الخارجية، هي الجيوب البلعومية pharyngeal pouches على طول الجدران الجانبية للمعي البلعومي، وهو الجزء الأقصى قحفياً (رأسياً) من المعى الأمامي (الشكل 5.14 أنظر كذلك الشكل 6.15) تخترق الجيوب اللحمية المتوسطة المحيطة ولكن لا تحدث اتصالاً مفتوحاً مع الفلوح الظاهرة (الشكل 6.15).

ومع أنّ نماء الأقواس البلعومية والفلوح والجيوب يشابه تشكّل الخياشيم في الأسماك والبرمائيات، إلا أنّ الخياشيم الحقيقية لا تتشكل مطلقاً في الجنين البشري. ولذلك استخدم مصطلح البلعومي **pharyngeal** (للأقواس. والفلوح والجيوب) عند الجنين البشري.



الشكل 2.15: أ. صورة مجهرية الكترونية تفريسية تُظهر هجرة خلايا العرف العصبي القحفي إلى الناحية الوجهية تحت الأديم الظاهر الذي استوصل. **ب.** ممرّات هجرة خلايا العرف العصبي من نواحي الدماغ المقدّم والدماغ المتوسط والدماغ المؤخّر إلى مواضعها النهائية (المناطق المظلّلة) في الأقواس البلعومية والوجه وتظهر كذلك نواحي الشحانات الأديمية الظاهرة (اللوّحات) التي ستساعد خلايا العرف في تشكيل العقد الحسيّة القحفية الخامسة (V) والسابعة VII والتاسعة IX والعاشر X. كما تشاهد العقد الحسيّة القحفية.

لا تُشارك الأقواس البلعومية في تشكّل العنق فقط، بل تؤدي دوراً هاماً في تشكيل الوجه أيضاً. ففي نهاية الأسبوع الرابع يتشكّل مركز الوجه بالثغرة stomodeum المحاطة بالزوج الأول من الأقواس البلعومية (الشكل 5.15) وعندما يكون عمر الجنين (42) أسبوعاً، يمكن تمييز خمس بروزات (شامخات) **لُحْمِيَّة متوسطة**، هي البروزات الفكّية السفلية (القوس البلعومي الأوّل) ذنبياً نسبة للثغرة stomodeum، والبروزات الفكّية العلوية (الجزء الظهرايّ من القوس البلعومي الأوّل) وحشي الثغرة، والشامخة الجبهية الأنفية، وهي مرتفع مدوّر تقريباً رأسياً نسبة للثغرة. يُتِمّ نماء الوجه لاحقاً بتشكّل **الشامخات الأنفية** (الشكل 5.15) يعتمد تمايز البنّى المشتقة من الجيوب القوسيّة في جميع الحالات، ويعتمد تمايز الفلوح والشامخات، على التأثيرات الظهارية - اللُحْمِيَّة المتوسطة. في بعض الحالات، تكون العوامل الأمّرة لهذه التأثيرات مشابِهة لتلك القائمة على نماء الطرف، وتشمل عامل النمو الأرومي الليفي (FGFs) للإنبات والقنفذ الصوتيّ (SHH) وWNT5 لأجل تحديد الطراز.



الشكل 3.15: ثناء الأقواس البلعومية آ. (25) يوماً ب. (28) يوماً ج. (5) أسابيع.

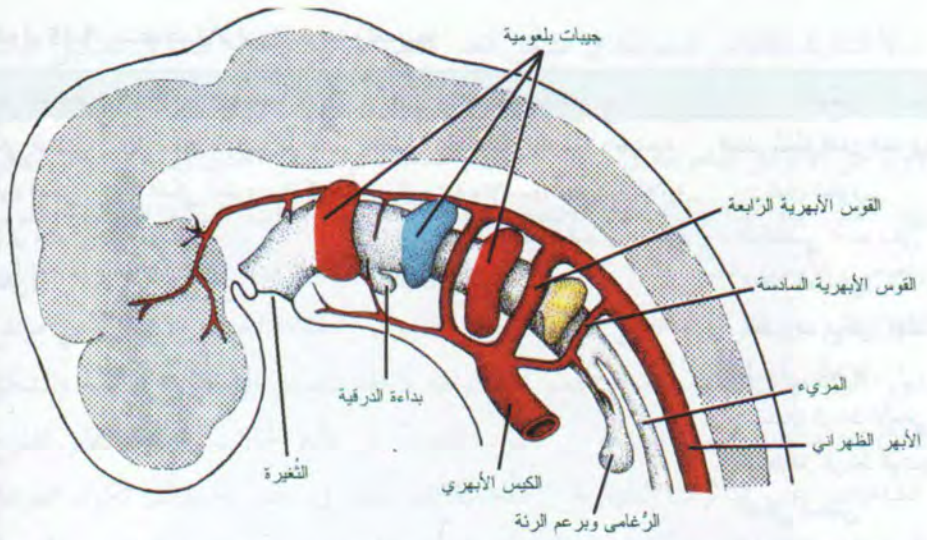
Pharyngeal Arches الأقواس البلعومية

يتألف كل قوس بلعومي من لبّ من نسيج لُحْمِي متوسط مغطى من الخارج بأديم ظاهر سطحي ومن الداخل بظهارة تنشأ من الأديم الباطن (الشكل 6.15). بالإضافة للحمّة المتوسطة المشتقة من الأديم المتوسط للصفیحة الجانبية والمجاورة للمحور، يتلقى لبّ القوس عدداً وافراً من خلايا العرف العصبی، التي تهجر إلى الأقواس لتشارك في تكوين المركبات

الجدول 1.15: مشتقات الأقواس البلعومية وتعصيبها

| القوس البلعومي | العصب | العضلات | الهيكل |
|---|---|--|--|
| 1. الفك السفلي (النتوء الفكّي العلوي والفكّي السفلي) | V. مثلث التوائم: الفرعان الفكّي العلوي والفكّي السفلي | المضغ: (الصدغية، الماضغة) (الجناحية الوحشية والإنسية) الضرسية اللامية، البطن الأمامي لذات البطنين، المؤثرة للحنك، المؤثرة للبطلة | العظم مُقدّم الفك العلوي - الفك العلوي، الوجني - جزء من العظم الصدغي، غضروف ميكل، الفك السفلي، المطرقة، السندان الرباط الأمامي للمطرقة، الرباط الوتدي الفكّي السفلي. |
| 2. اللامي | VII. الوجهي | التعبيرات الوجهية (المبوقة، الأذنية، الجبهيّة، العضلة الجلدية للعنق، العضلة الدويرية الفموية، العضلة الدويرية العينية) البطن الخلفي لذات البطنين، الإبرية اللامية، الركابية. | الركابيان، الناتئ الإبري، الرباط الإبري اللامي، القرن الصغير والجزء العلوي من جسم العظم اللامّي. |
| 3 IX. اللسانّي البلعومي | الإبرية البلعومية | القرن الكبير والجزء السفلي من جسم العظم اللامي | |
| 4-6 X. المبهم، الفرع الخنجري العلوي (العصب إلى القوس الرابع) الفرع الخنجري الرابع (العصب إلى القوس السادس) | الحلقية الدرقية: الرافعة للحنك مقبضات البلعوم العضلات الداخلية للحنجرة | الغضاريف الخنجريّة (الدرقي، الحلقّي، الطرجهالي، القريني، الإسفيني) | |

الهيكلية للوجه. يعطي الأدم المتوسط الأصلي للأقواس المنشأ لعضلات الوجه والعنق. وهكذا يتميز كل قوس بلعومي بمركباته العضلية الخاصة. تمتلك المكوّنات العضلية لكل قوس عصباً قحفيّاً خاصاً بها، وحيثما تماجر الخلايا العضلية تحمل معها المكوّن العصبي الخاص بها (الشكلان 6.15 و 7.15) إضافة لذلك، لكل قوس مُركّب شرياني خاص به (الشكل 4.15 و 6.15). (مشتقات الأقواس البلعومية وتعصيبها مُلخّصة في الجدول 1.15).



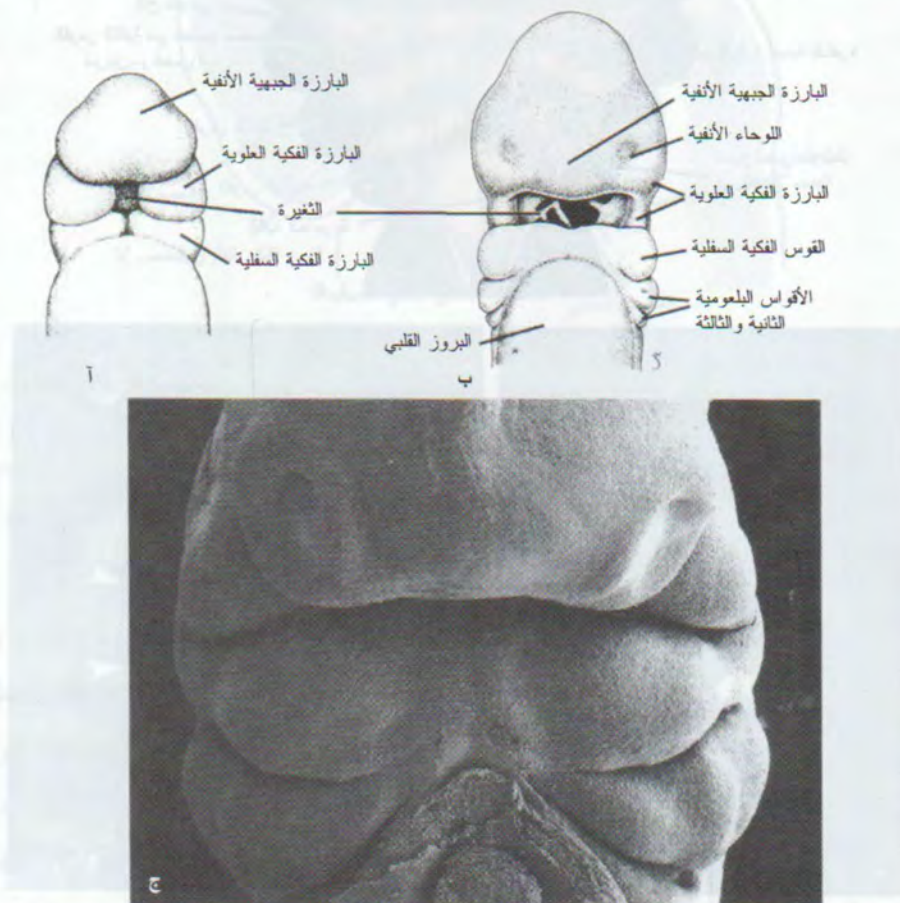
الشكل 4.15: الجيوب البلعومية على شكل جيوب خارجية من المعى الأمامي ومن بداءة الغدة الدرقية ومن الأقواس الأبهريّة.

القوس البلعومي الأول FIRST PHARYNGEAL ARCH

يتألف القوس البلعومي الأول من جزء ظهراني هو الناتئ الفكّي العلوي maxillary process الذي يمتد للأمام تحت ناحية العين، وجزء بطني هو الناتئ الفكّي السفلي mandibular process الذي يحتوي غضروف ميكل (الشكلان 5.15 و 8.15) وخلال متابعة النماء يختفي غضروف ميكل. عدا جزئين صغيرين عند نهايته الظهرانية يستمران ويشكلان السنّان والمطرقة (الشكلان 8.15 و 9.15) تعطي اللّحمة المتوسطة للناتئ الفكّي العلوي المنشأ لقادمة الفك العلوي (عظم القواطع) والفك العلوي والعظم الوجني وجزء من العظم الصدغي من خلال التعظّم الغشائي (الشكل 8.15 ب) وكذلك يتشكّل الفك السفلي بالتعظّم الغشائي للنسيج اللحمي المتوسط المحيط بغضروف ميكل. وإضافة لذلك يشارك القوس الأول في تشكيل عظام الأذن الوسطى (انظر الفصل 16).

تشمل عضلات القوس البلعومية الأولى عضلات المضغ (الصدغية، الماضغة، والجناحية) والبطن الأمامي من ذات البطنين، والضرسية اللامية والمؤثرة للطلبة والمؤثرة لشرائح الحنك. ويأتي التعصيب المغذي لعضلات القوس البلعومية الأولى من الفرع الفكّي

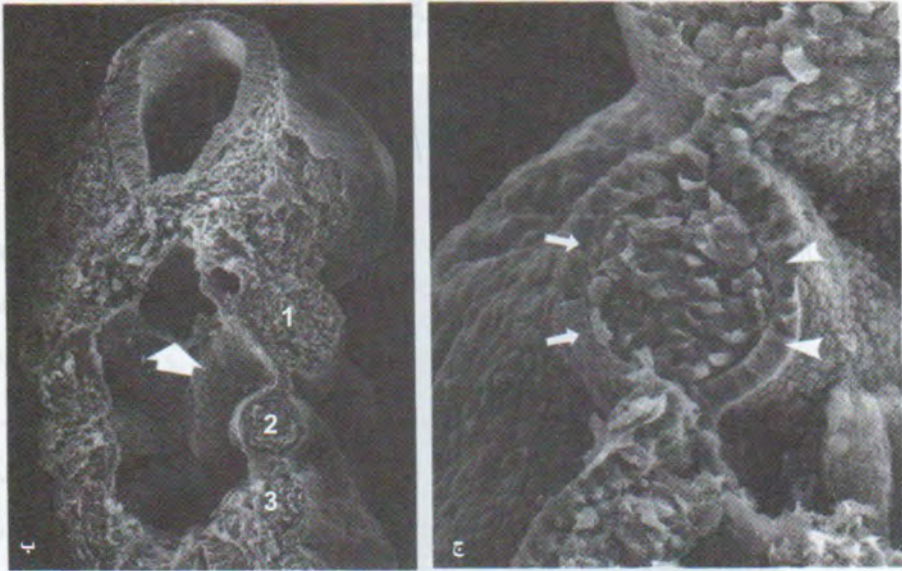
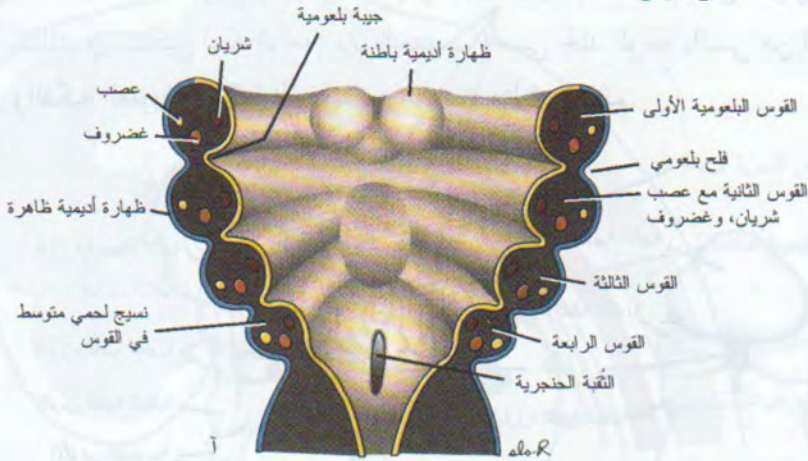
السفلي للعصب مثلث التوائم (الشكل 7.15) ولما كانت اللحمية المتوسطة من القوس الأولي تُشارك كذلك في تشكيل أدمة الوجه، فإن التعصيب الحسي لجلد الوجه يأتي من الفروع العينية، والفكية العلوية والفكية السفلية من العصب مثلث التوائم.



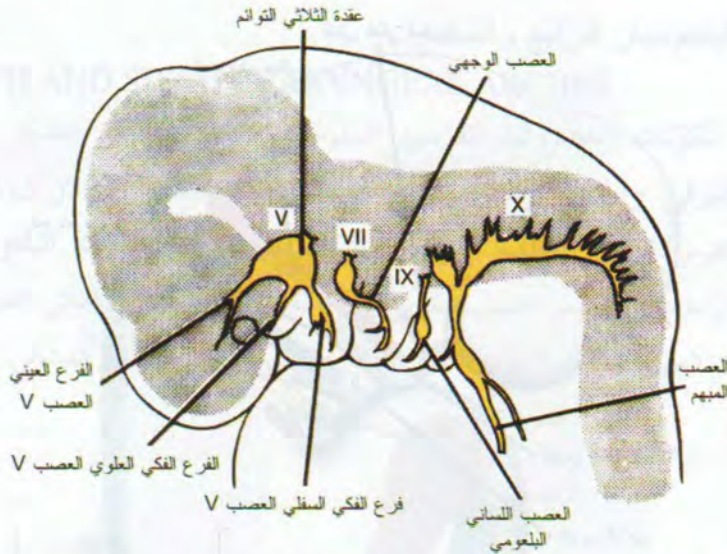
الشكل 5.15: أ. منظر أمامي لجنين عمره 24 يوماً تقريباً. تُحاط الثغرة stomadeum (المغلقة مؤقتاً) بالغشاء الفموي البلعومي) بخمس شامخات لَحْمِيَّة متوسطة. ب. منظر أمامي لجنين أكبر قليلاً يُظهر تمزّق الغشاء الفموي البلعومي وتشكّل اللوحاءات الأنفية على الشامخة الجبهية الأنفية. ج. صورة مجهرية الكترونية تفريسية لجنين بشري مشابه للمشاهد في ب.

أما عضلات الأقواس فلا ترتبط دائماً إلى عظم أو مكوّنات غضروفية من قوسها نفسه، لكن تهاجر أحياناً إلى المناطق المحيطة، ومع ذلك يمكن دائماً تُتبع منشأ هذه العضلات، إذ إنّ

تعصبيها يشتق من قوس المنشأ.



الشكل 6.15: آ. الأقواس البلعومية. يحتوي كل قوس مكوناً غضروفياً، وعصباً قحفيًا، وشرياناً ومكوناً عضلياً. **ب.** صورة مجهرية الكترونية تفريسية للناحية البلعومية عند جنين فأر، تُظهر الأقواس والجيوب والفلوح البلعومية. تشاهد الأقواس الثلاثة الأولى (I و II و III) يوجد بقية الغشاء القموي البلعومي (السهم) عند المدخل إلى جوف الفم. **ج.** تكبير عالٍ للأقواس البلعومية لجنين فأر. تتألف الأقواس البلعومية من لب من الأديم المتوسط بأديم باطن في الداخل (رؤوس وبالأسهم) وبالأديم الظاهر في الخارج (الأسهم). تحدث الجيوب والفلوح بين الأقواس، حيث يتقابل الأديم الباطن والأديم الظاهر واحداً مع الآخر.



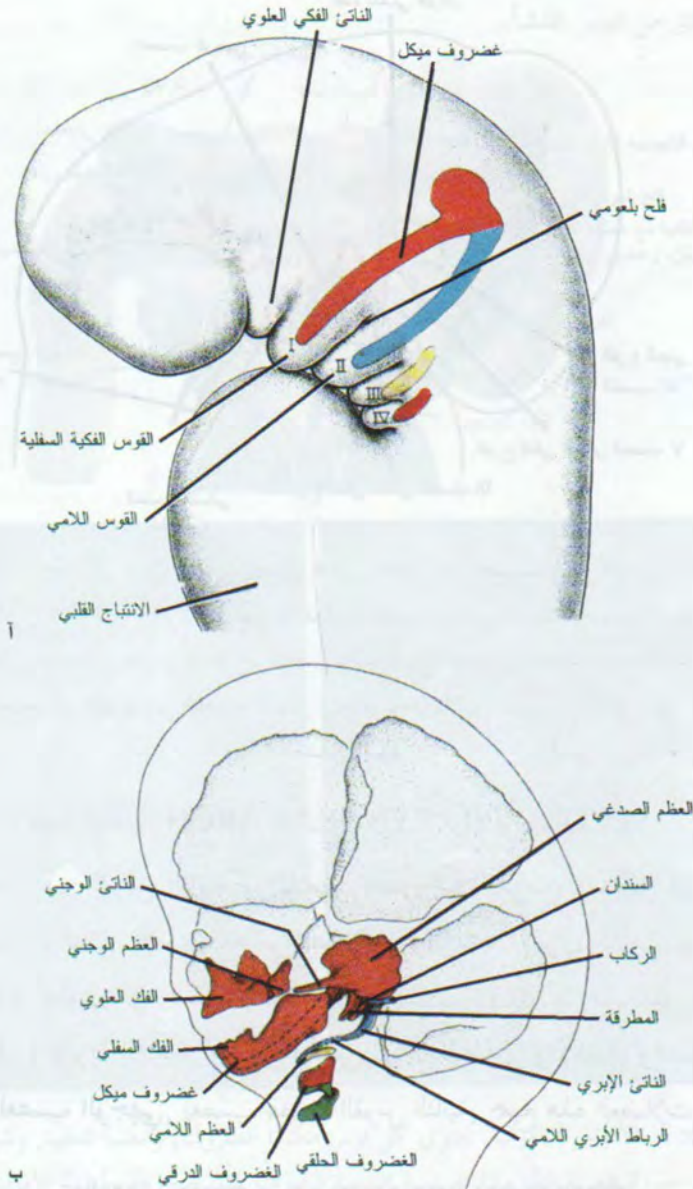
الشكل 7.15: يُزوّد كل قوس بلعومي بعصب قحفي خاص به. للعصب ثلاثي التوائم المعصّب للقوس البلعومية الأولى ثلاثة فروع هي: العيني والفكي العلوي والفكي السفلي. عصب القوس الثانية هو العصب الوجهي، وعصب القوس الثالثة هو العصب اللساني البلعومي. تعصيب عضلات القوس الرابعة من الفرع الحنجري العلوي من العصب المبهم، وتعصيب عضلات القوس السادسة بالفرع الرّاجع من العصب المبهم.

القوس البلعومية الثانية SECOND PHARYNGEAL ARCH

يعطي غضروف القوس الثانية أو اللّامي (غضروف راينرت) (الشكل 8.15 ب) المنشأ لعظم الركابة، والناتئ الإبري للعظم الصدغي، والرباط الإبري اللّامي وبطنانياً القرن الصّغير والجزء العلوي من جسم العظم اللّامي (الشكل 9.15) أما عضلات القوس اللّامي فهي الرّكابية، والإبرية اللّامية، والبطن الخلفي لذات البطنين، والأذنية، وعضلات التعابير الوجهية. والعصب الوجهي، يُعصّب عصب القوس الثانية، جميع هذه العضلات.

القوس البلعومية الثالثة: THIRD PHARYNGEAL ARCH

ينتج غضروف القوس البلعومية الثالثة الجزء السفلي من جسم العظم اللّامي ومن قرنه الكبير. (الشكل 9.15) تكون العضلات محدودة بالعضلات الإبرية البلعومية وتعصب هذه العضلات بالعصب اللّساني البلعومي، أي عصب القوس الثالثة (الشكل 7.15).



الشكل 8.15: آ. منظر جانبي لناعية الرأس والعنق عند جنين بعمر (4) أسابيع يُظهر غضاريف الأقواس البلعومية المشاركة في تشكيل عظام الوجه والعنق. ب. المكونات المختلفة للأقواس البلعومية خلال النماء. يتعظم بعض هذه المكونات فيما بعد، ويختفي بعضها الآخر أو يصبح رباطياً.

القوسان البلعوميان الرابع والسادس

FOURTH AND SIXTH PHARYNGEAL ARCHES

تلتحم المكوّنات الغضروفية للقوسين البلعوميين الرابع والسادس لتشكّل غضاريفَ الحنجرة: الدّرقيّ والحلقيّ والطّرْجَهائيّ والقرينيّ والإسفينيّ (الشكل 9.15) تُعصب عضلاتُ القوس الرّابعة (الحلقية الدرقية، والرّافعة للحنك ومقبضات البلعوم) بالفرع الحنجري الرّاجع، من المبهم عصب القوس السادسة. يستبدل الناتئ الفكّي العلوي ورتج ميكل بالفك العلوي والفك السفلي على التوالي والتي تنامي بالتعظم الغشائي.

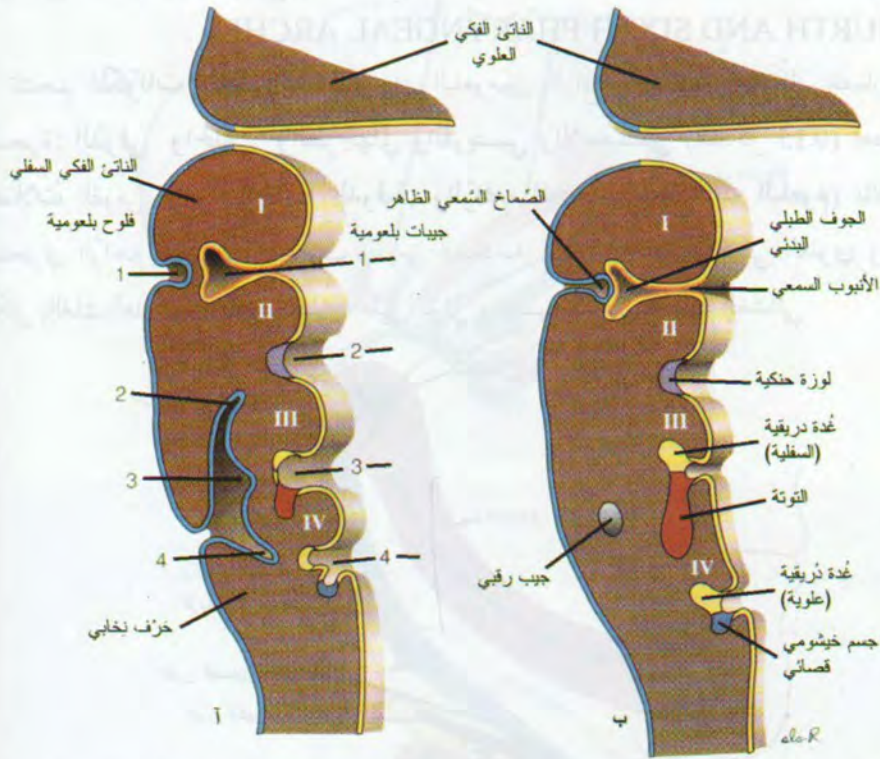


الشكل 9.15: البنى النهائية المتشكّلة بالمكوّنات الغضروفية لمختلف الأقواس البلعومية.

الجيبات البلعومية Pharyngeal pouches

يمتلك الجنين البشري خمسة أزواج من الجيبات البلعومية (الشكل 6.15 و 10.15) والزوج الأخير بينها غير غمطي وغالباً ما يعد جزءاً من الزوج الرابع، ولما كانت البطانة الظّهارية الأديمية الباطنة للجيبات تعطي المنشأ لعدد من الأعضاء الهامة. لذلك سيناقش مصير كل جيبة

على حدة.



الشكل 10.15: آ. نماء الفلوح والجيبات البلعومية. تنمو القوس الثانية فوق القوسين الثالثة والرابعة، مخفية بذلك الفلوح clefts البلعومية الثانية والثالثة والرابعة. **ب.** بقايا الفلوح البلعومية الثانية والثالثة والرابعة تُشكّل الجيبة الرقبية، التي تَمُحى في الحالة السوية، لاحظ البنَى المشكّلة بواسطة الجيبات البلعومية المختلفة.

الحبيبة البلعومية الأولى FIRST PHARYNGEAL POUCH

تشكّل الجيبة البلعومية الأولى First pharyngeal pouch رتجاً شبيهاً بالسويقة، هو الرّدب التنفيري الطّلي الذي يُصبح على تماس مع البطانة الظهارية للفلح البلعومي الأول، الذي سيصبح مستقبلاً الصّماخ السّمعي الظاهر (الشكل 10.15) يُعرّض الجزء القاصي من الرّتح ليُصبح بنية شبيهة بالكيس، هو الجوف الطلي البدني أو جوف الأذن المتوسطة، ويبقى الجزء الدّانسي ضيقاً، ويشكّل التّفير (الأنبوب السمعي، أوستاك). تساعد بطانة الجوف

الطَّبلي في تشكيل غشاء الطَّبَل أو الطَّبلة فيما بعد (انظر الفصل 16).

الجبية البلعومية الثانية SECOND PHARYNGEAL POUCH

تتكاثر البطانة الظهارية للجبية البلعومية الثانية وتُشكّل براعم تخترق اللحمية المتوسطة المحيطة فيما بعد. تُغزى البراعم ثانوياً بنسيج أديمي متوسط، مشكّلة بداءة اللوزة الحنكية (الشكل 10.15) ترتشح اللوزة بنسيج لمفاوي خلال الشهرين الثالث والخامس، ويبقى جزء من الجبية يوجد عند البالغ على شكل الحفرة اللوزية.

الجبية البلعومية الثالثة THIRD PHARYNGEAL POUCH

تتميز الجيبات الثالثة والرابعة عند نهاياتها القاصية بوجود جناح بطناني وظهراني (الشكل 10.15) تتمايز في الأسبوع الخامس ظهارة الجناح الظّهْراني للجبية الثالثة إلى غدة الدُرَيْقَة السُّفْلِيَة (المجاورة للدرقية). بينما يشكّل الجناح البطناني غدة التوتة *thymus* (الشكل 10.15) تفقد كلا الغدتين البدائيتين اتصالها مع الجدار البلعومي، ومن ثمّ تهاجر التوتة في اتجاه ذنبي وإنسي، ساحبة الدُرَيْقَة السُّفْلِيَة معها (الشكل 11.15). ومع أنّ الجزء الرئيسي للتوتة يتحرّك بسرعة إلى موضعه النهائي في الجزء الأمامي من الصدر، حيث يلتحم مع نظيره من الجانب المقابل، فإنّ جزءه الذيلي يستمر أحياناً إمّا مطموراً في الغدة الدرقية أو على شكل أعشاش توتية منعزلة.

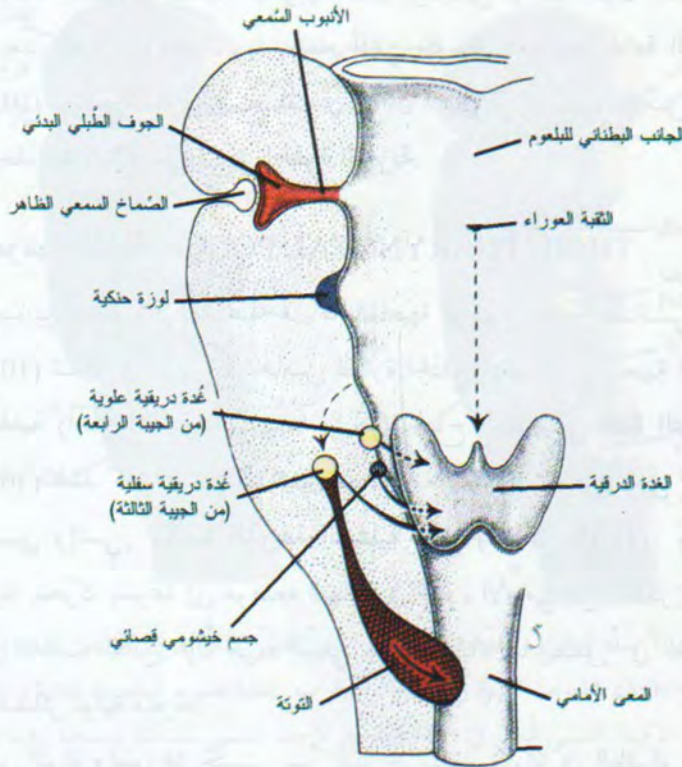
يستمر نمو التوتة وتطورها حتى سنّ البلوغ. تشغل التوتة في الطفولة حيزاً هاماً في الصدر، وتتوضع خلف القص وأمام التامور والأوعية الكبيرة. أما عند الكبار فيصعب تمييزها، إذ إنّها تكون ضامرة وتستبدل بنسيج شحمي.

ويأتي أخيراً النسيج الدُرَيْقي للجبية الثالثة ليستقر على السطح الظهراني للغدة الدرقية ويشكّل الغدة الدرقية (المجاورة للدرق) السفلية (الشكل 11.15).

الجبية البلعومية الرابعة FOURTH PHARYNGEAL POUCH

يُشكّل ظهارة الجناح الظهراني للجبية البلعومية الرابعة الغدة الدُرَيْقَة (مجاورة الدرقية)

العلوية، عندما تفقد الغدة الدرقية parathyroid اتصالها مع جدار البلعوم، فإنها تصل نفسها إلى السطح الظهراني للدرقية المهاجرة باتجاه ذنبي على شكل الغدة الدرقية العلوية (المجاورة للدرقية) (الشكل 11.15).



الشكل 11.15: هجرة التوتة والغدة الدرقية والجسم الخيشومي القصائي. تنشأ الغدة الدرقية على الخط المتوسط في مستوى الفتحة العوراء وتنزل إلى مستوى الحلقات الرغامية الأولى.

الجيب البلعومي الخامسة FIFTH PHARYNGEAL POUCH

عادةً ما تعدُّ الجيب البلعومي الخامسة، وهي الأخيرة التي تتنامى، جزءاً من الجيب الرابعة، التي تعطي المنشأ للجسم الخيشومي القصائي، الذي يندمج ضمن الغدة الدرقية فيما بعد. أما خلايا الجسم الخيشومي القصائي فتعطي المنشأ لخلايا (C) أو المجاورة للجريب في الغدة الدرقية. تفرز هذه الخلايا الكالسيتونين Calcitonin وهو هرمون مسؤول

عن تنظيم مستوى الكالسيوم في الدم.

الفلوح البلعومية Pharyngeal clefts

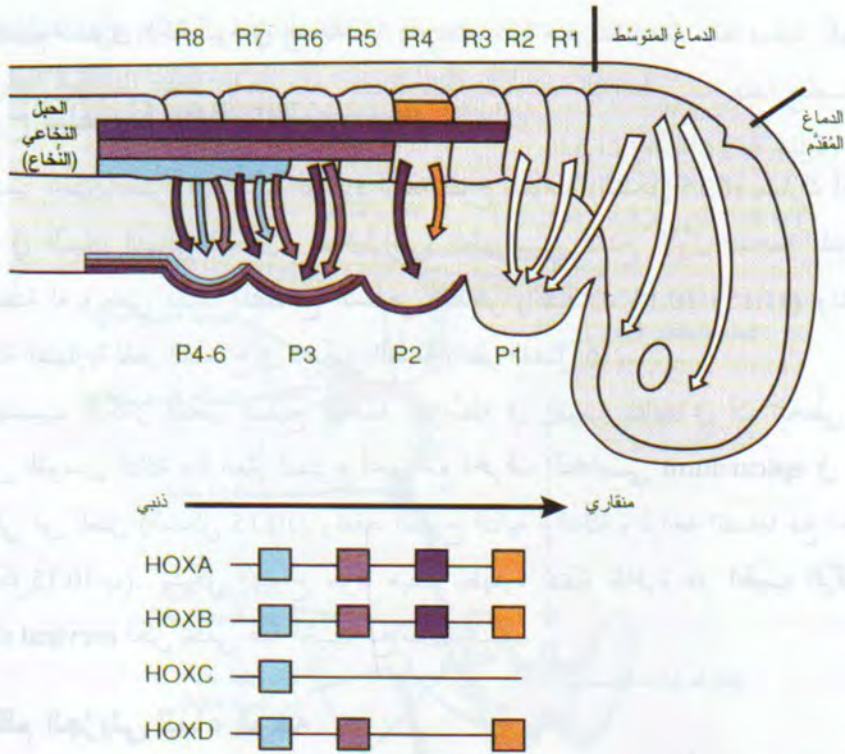
يتميز الجنين بعمر (5) أسابيع بوجود أربعة فلوح بلعومية (الشكل 6.15) يُشارك أحدها فقط في البُنيان النهائي للجنين. يخترق الجزء الظهري للفلح الأول اللحمية المتوسطة المستبطنة له ويعطي المنشأ للصماخ السمعى الظاهر (الشكلان 10.15 و 11.15) وتشارك البطانة الظهارية لقعر الصماخ في تشكيل الطبلة (انظر الفصل 16).

يتسبب التكاثر الفعال لنسيج اللحمية المتوسطة في القوس الثانية في أن تتخطى هذه القوس القوسين الثالثة والرابعة، لتمرّج أخيراً مع الحرف التخابسي epicardium في الجزء السفلي من العنق (الشكل 10.15) وتفقد الفلوح الثانية والثالثة والرابعة اتصالها مع الخارج (الشكل 10.15 ب). تُشكّل الفلوح جوفاً مبطناً بظهارة أدمية ظاهرة هو الجيب الرقبى cervical sinus لكن يختفي هذا الجيب مع متابعة النماء.

التناظم الجزيئي لنماء الوجه

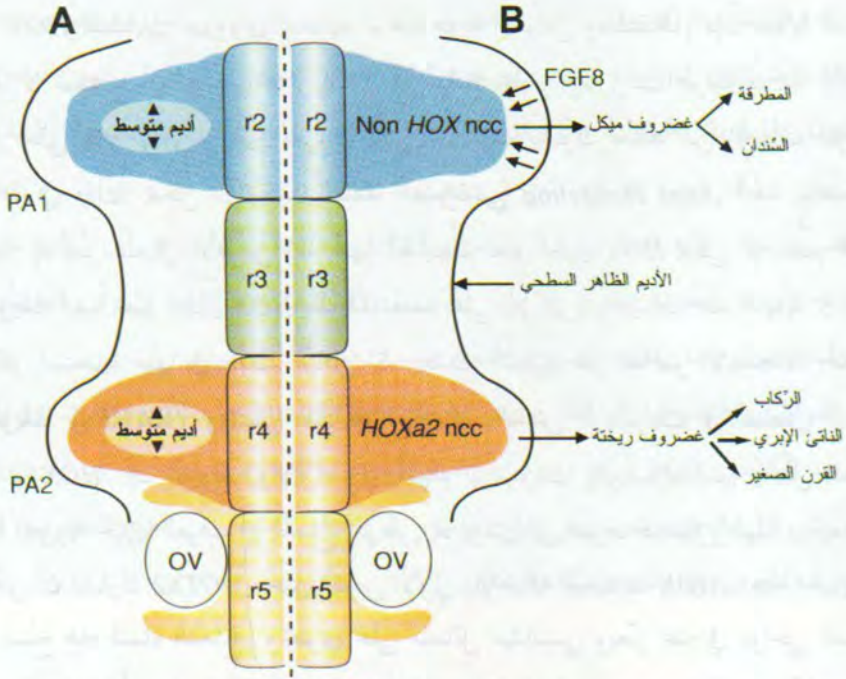
Molecular regulation of facial development

كما ذكر، يشتق معظم الوجه من خلايا العرف العصبي التي تهاجر إلى الأقواس البلعومية من حواف الطيات العصبية القحفية، وفي الدماغ المؤخّر، تنشأ خلايا العرف من مناطق قطعية تعرف باسم القسيمات المعينية rhombomeres (قسيمات عصبية) وتوجد ثمان من هذه القطع في الدماغ المؤخّر (R1 إلى R8) وتسكن خلايا العرف من قطع نوعية محددة أقواساً نوعية بعينها (الشكل 12.15) تهاجر خلايا العرف من R1 و R2 إلى القوس الأولى، وتهاجر الخلايا من R4 إلى القوس الثانية، وتهاجر الخلايا من R6 و R7 إلى القوس الثالثة، وتهاجر الخلايا من R8 إلى القوسين الرابعة والسادسة، وإضافة لذلك تتلقى القوس الأولى خلايا عرقية ناشئة في الدماغ الأوسط. ويأتي القليل إذا ما تشكلت خلايا العرف العصبي من R3 و R5. وتخضع معظم خلايا هذه القسيمات المعينية لموت الخلية بالاستماتة apoptosis، بينما يُهاجر القليل مع خلايا العرف الناشئة من القطع المجاورة.



الشكل 12.15: طُرُز هجرة خلايا العرف العصبي إلى الأقواس البلعومية وتعبير الجين HOX في القسيمات المعينية (العصبية) للدماغ المؤخر. يعبر عن الجينات HOX بَطُرُز متشابكة معها عند النهاية '3' التي لها أقرب الحدود المنقارية. يحدّد هذا الطراز نوعية المشتقات من كل قسيم معينسي (عصبي) بما في ذلك خلايا العرف وطرق هجرتها. وكذلك تُحتل القوس الأولي بخلايا العرف من الدماغ المتوسط. تعبّر هذه الخلايا عن OTX2 وهو عامل نسخ يحتوي متمائلاً ميدانياً homeodomain.

إنّ تحديد طراز الأقواس البلعومية (ماعدات القوس الأولي) يُنظّم بجينات *HOX* المحمولة بخلايا العرف العصبي المهاجرة. (الشكل 12.15). يحدث التعبير عن جينات *HOX* في الدماغ المؤخر ضمن طُرُز نوعية متداخلة (متشابكة) إلى حد أن معظم الجينات '3' في عنقود ما تكون لها حدود أكثر منقارية. (الشكل 12.15) ولما كانت الجينات '3' هي الأولى التي يُعبّر عنها فإنّ علاقة زمانية للتعبير عن الجين *HOX* تتأسّس بطريقة متوالية منقارية - ذنبية. وإضافة لذلك تُشارك الجينات المتماثلة تشریحياً، على سبيل المثال *HOXA3* و *HOXB3* و *HOX3* (انظر الفصل 15) (والشكل 22.15) في ميادين تعبير متماثلة. تُحدّد هذه الطُرُز



الشكل 13.15: رسم تخطيطي يظهر العلاقة بين القوسين البلعوميين الأولين (PA2 و PA3) وقطع ناحية من الدماغ المؤخر عند القسيمات المعينية (R2 - R5) وطرق هجرة خلايا العرف العصبية (الألوان). يتأسس الراموز *HOX* في الدماغ المؤخر والذي يُحدّد نوعية الأقواس وطرق هجرة الخلايا العرفية العصبية (عدا PA1). ويعتمد الحفاظ على الراموز في الأقواس على تأثير مابين خلايا العرف والأديم المتوسط النوعي لقوس ما. يتطلب تحديد طراز تحويل الأقواس إلى مشتقاتها تأثيرات ظاهرية لُحمية متوسطة وتشمل أوامر جزيئية من الأديم الظاهر السطحي، أي من عوامل النمو الأرومية الليفية (FGF5) والتي تعمل على خلايا اللحمية المتوسطة المستبطنة لها OV حويصل أذني.

التعبيرية تُعزّي العقد والأعصاب القحفية وممرات هجرة العرف العصبي. تُعبّر خلايا العرف في البداية عن جينات *HOX* من قطع منشئها، لكن يعتمد الحفاظ على هذا التعبير النوعي على تأثير هذه الخلايا مع الأديم المتوسط في الأقواس البلعومية. وعلى سبيل المثال: خلايا العرف من القوس الثانية تُعبّر *HOXA2* وإذا ما تأثرت هذه الخلايا مع الأديم المتوسط للقوس الثانية، فعندئذٍ يستمر هذا التعبير (الشكل 13.15) وعلى أي حال إذا ما توضع العرف القوسي الثاني ضمن القوس الأولي فسيتدهور تعبير هذا التنظيم. وهكذا ومع أن

راموز *HOX* المتشابك ضروري لتحديد نوعية هوية الأقواس ومشتقاتها، فإن خلايا العرف وحدها لا تستطيع أن تؤسس طراز التعبير أو تحافظ عليه. وما زالت طريقة ترجمة الراموز يُسيطر على تمايز الأقواس غير معروفة لكن يجب أن يشترك حشد من الجينات الموافقة والمضادة في ذلك. يمكن أن يكون **القنفذ الصوتي *Soni Hedgehog***، أحد المنظّمات الضدية، إذ يُعبّر عنه في الأقواس وقد ظهر أنّه يُنظّم تعبير الجين *HOX* يمكن أن ينظّم حمض الريتينويك أيضاً تعبير الجين *HOX* بطريقة تعتمد على التركيز، والجينات عند النهاية '3 يبدو أنها أكثر استجابة منها في معظم مناطق '5، يحدث التنظيم عبر عناصر الاستجابة لحمض الريتينويك (**RAREs**) والتي هي مواقع ربط لحمض الريتينويك في مناطق التعزيز للجينات *HOX*. إن العيوب والإفراط في أشباه الريتينويك (الريتينويدات) يُعطل الهجرة والهوية المحورية لخلايا العرف في الدماغ المؤخّر، مما يؤدي إلى عيوب قحفية وجهية وخيمة. يمكن أن تشارك *OTX2* في تخلّق القوس الأولي بالإضافة للجينات *HOX*،. هذا الجين هو عامل نسخ هام لنماء الدماغ، ويحتوي على تماثل ميدانسي ويعبّر عنه في نواحي الدماغ المقدم والدماغ الأوسط (انظر الفصل 19). إن خلايا العرف العصبي التي تهاجر من الدماغ الأوسط إلى القوس الأولى تحمل *OTX2* معها إلى هذه الناحية. ويظن أنّ الجينات *OTX2* وربما الجينات *HOX* في القوس الأولى تتأثران لتحديد طراز هذا البنيان.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

عيوب ولادية تكتنف الناحية البلعومية

Birth Defects Involving the pharyngeal Region

نسيج توتسي ودريقي منتبذ Ectopic thymic and parathyroid tissue

لما كان النسيج الغدي المشتق من الجيبات يخضع للهجرة، فليس من غير المعتاد أن تبقى غُدّد إضافية أو بقايا نسيج غدّي على طول مسار الهجرة. وهذا حقيقي ولاسيما مع النسيج التوتسي الذي يمكن أن يبقى في العنق ومع الغدد الدريقية. والدُريقات السفلية أكثر تنوعاً في توضعها من الدريقات العلوية وتوجد أحياناً عند تفرّع الشريان السباتي الأصلي.

النواسير الخيشومية Branchial fistulas

تحدث النواسير الخيشومية عندما تفشل القوس البلعومية الثانية في النمو ذنبياً فوق القوسين

الثالثة والرابعة، تاركة بقايا الفلوح الثانية والثالثة والرابعة بتماس مع السطح بواسطة قناة ضيقة (الشكل 14.15آ). ويوجد مثل هذا الناسور على الجانب الوحشي للعنق أمام العضلة القصية الترقوية الخشائية (القترائية) مباشرة، ويوفر عادةً منزحاً لكيسة رقبية جانبية (الشكل 14.15ب). غالباً ما تكون هذه الكيسات، أي بقايا الجيب الرقبى، تكون في الأغلب أسفل زاوية الفك مباشرة (الشكل 15.15) مع أنها قد توجد في أي مكان على طول الحافة الأمامية للعضلة القصية الترقوية الخشائية (القترائية). وغالباً ما لا تُرى الكيسة الرقبية الجانبية عند الولادة ولكنها تصبح واضحة عندما تكبر أثناء الطفولة.

النواسير الخيشومية الباطنة Internal branchial fistulas هي نادرة وتحدث عندما يتصل الجيب الرقبى بلمعة البلعوم بواسطة قناة صغيرة، والتي تفتح عادةً في الناحية اللوزية (الشكل 14.15ج) وينجم مثل هذا الناسور عن تمزق الغشاء بين الفلج البلعومي الثاني والجيبية البلعومية في وقت ما أثناء النماء.



الشكل 14.15: آ. كيسة رقبية جانبية تفتح في جانب العنق عن طريق ناسور. ب. كيسات ونواسير رقبية جانبية أمام العضلة القصية الترقوية الخشائية. لاحظ كذلك النواسير أمام الأذن. ج. كيسة رقبية جانبية تفتح في البلعوم في مستوى اللوزة الحنكية.



الشكل 15.15: مريض مصاب بكيسة رقبية جانبية. توجد هذه الكيسات دائماً على الجانب الوحشي للعنق أمام العضلة القترائية. ويشيع وضعها تحت زاوية الفك السفلي ولا تكبر إلا أثناء الحياة وفيما بعد.

خلايا العرف العصبي والعيوب القحفية الوجهية

Neural crest cells and craniofacial defects

خلايا العرف العصبي (الشكل 2.15) أساسية لتشكيل معظم الناحية القحفية الوجهية. ولذا يؤدي تعطيل نماء خلايا العرف إلى تشوهات قحفية وجهية وخيمة. ولما كانت خلايا العرف تسهم كذلك في تشكيل الوسائد الشغافية للجذع المخروطي التي تحوز مسلك التدفق من القلب إلى القنوات الرئوية والأهمية، فإن العديد من الرضع المصابين بعيوب قحفية وجهية لديهم شذوذات قلبية أيضاً، تشمل الجذع الشرياني المستدم، ورباعية فالو، وتغيير وضع الأوعية الكبيرة، ولسوء الحظ يبدو أن خلايا العرف بصفة خاصة هي مجموعة خلوية سريعة التأثير وتُقتل بسهولة بمركّبات مثل الكحول وحمض الريتينيك. وأحد أسباب سرعة التأثير هذه يمكن أن تكون بسبب فقرها إلى مركّبات السوبر أو كسايد ديزموتاز (SOD) وأنزيمات الكاتالاز المسؤولة عن كسح الجذور الحرة التي تؤذي الخلايا، والأمثلة عن العيوب القحفية الوجهية - الناجمة عن خلايا العرف تتضمن ما يلي:

متلازمة تريشر كولينز (خلل تعظم الوجه والفك) Treacher Collins syndrome

mandibulofacial dysostosis) يتميز بنقص التنسُّج الوجيه بسبب قصور نماء العظام الوجهية، وبنقص تنسُّج الفك السفلي، وبشقوق جفنية مائلة للأسفل، وبثلامات الجفن السفلي، وبآذان خارجية مشوَّهة (الشكل 16.15) يُورث تريشر كولينز على شكل خَلَّة Trait صبغية جسدية سائدة، مع أن 60% منها تنشأ كطفرات جديدة. وعلى أي حال يمكن إحداث نُسخ مظهرية منها في حيوانات المختبر بعد تعريضها لجرعات إمساخية من حمض الريتينويك، مما يوحي إلى أن بعض الحالات عند البشر يمكن أن تنجم عن الماسخات.

متوالية روبن Robin sequeno يمكن أن تحدث على نحو مستقل أو مرافقة لمتلازمات وتشوهات أخرى. ومثل متلازمة تريشر، تُغيّر متوالية روبن بنى القوس الأولى، ويُصاب نماء الفك السفلي إصابة وخيمة. ويوجد عند الرضيع عادة ثالوث من صغر الفك السفلي والحنك المشقوق، وتدلّي اللسان (لسان بتوضع خلفي) (الشكل 16.15 B) يمكن أن تكون متوالية روبن بسبب عوامل وراثية و/ أو بيئية. ويمكن أن تحدث أيضاً كتشوه، مثلاً عندما تنضغط الذقن على الصدر في حالات قَلّة الصّاء (قلة السائل السلوي). يتضمن العيب الأوّلي نمواً ضعيفاً للفك السفلي ولذا يفشل اللسان المتوضع للخلف في التدلي من بين الرفوف الحنكية مما يمنع التحامهما. تحدث متوالية روبن في حوالي 8500/1 ولادة.

شدوذ دي جورج DiGeorge anomaly يحدث عند حوالي (1) من بين 2000 إلى 3000 ولادة ويمثّل المثال الأوضح في مجموعة من الاضطرابات التي تشمل أيضاً المتلازمة الحفافية القلبية الوجهية (VCFS) ومتلازمة الشذوذات الوجهية والجدع المخروطي (الشكل 16.15 ج) وجميع هذه الاضطرابات هي جزء من طيف يدعى CATCH22 لأنها تتضمن عيوباً قلبية، ووجوهاً شاذة، ونقص تنسُّج توتسي وحنكاً مشقوقاً، ونقص كالسيوم الدم، وهي نتيجة لخَبْن deletion على الذراع الطويل للصبغي الجسدي 22 (22q11). والمرضى المصابون بشذوذ داي جورج الكامل لديهم نقص مناعة، ونقص كالسيوم الدم ومآل (إنذار) سيء. وتحدث العيوب بسبب النماء الشاذ لخلايا العرف العصبي والتي تسهم في تشكيل جميع النسي المصابة. بالإضافة للأسباب الوراثية (الجينية) فإنّ التعرّض للريتينويدات (فيتامين A) والكحول والسكري الوالدي يمكن أن يحدث هذه العيوب.



الشكل 16.15: مرضى مصابون بعيوب قحفية وجهية يعتقد أنها نشأت بسبب أذيات للخلايا العرفية العصبية. أ. متلازمة تريتشير كولينز (خلل تعظم الوجه والفك). لاحظ ضعف نماء العظام الوجهية، وصغر الفك السفلي، والأذنان المشوهة. ب. متوالية روبن. لاحظ الفك السفلي الصغير جداً (صغر الفك). ج. شذوذ دي جورج إضافة للعيوب القحفية الوجهية من مثل فرط التباعد وصغر الفم فإن لدى هؤلاء الأشخاص غياباً جزئياً أو تاماً للتوتة. د. صغر نصف الوجه (طيف عيني أذني فقري أو متلازمة غولدنهار).

صغر نصف الوجه (طيف عيني أذني فقري، متلازمة غولد هار) Hemifacial microsomia (oculoauriculovertebral spectrum, Goldenhar syndrome) يشمل عدداً

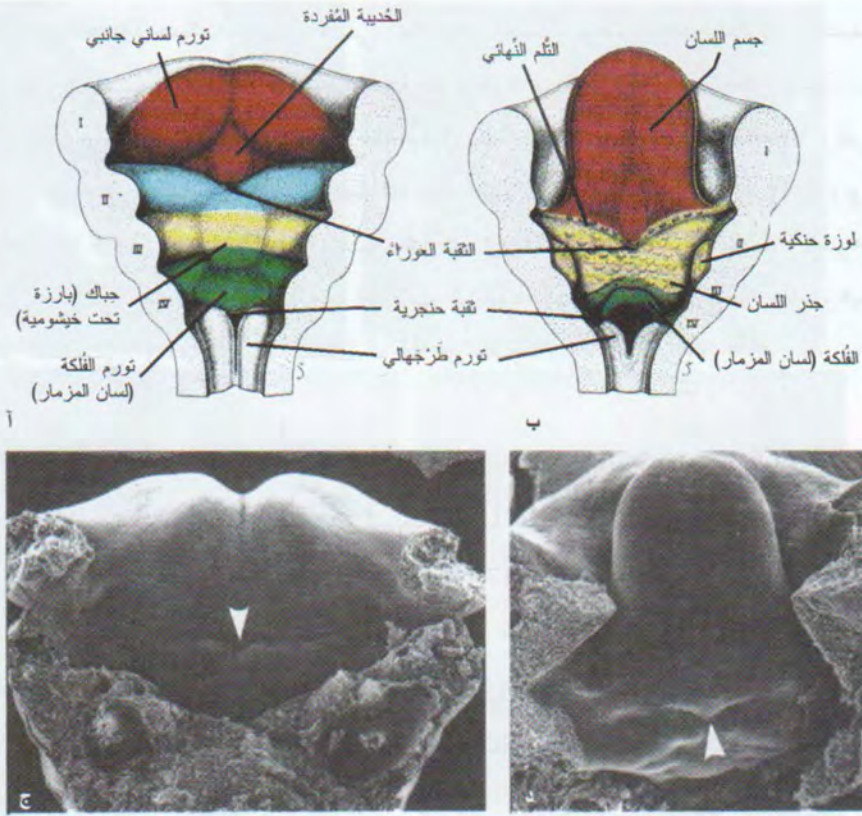
من الشذوذات القحفية الوجهية التي عادة ما تصيب عظم الفك العلوي والصدغي والوجني، والتي تكون صغيرة ومسطحة مع وجود عيوب في الأذن (انعدام الأذن، صغر صيوان الأذن) والعين (أورام وكيسات جلدانية في المقلة) والفقرات (فقرات ملتحمة وفقرات نصفية والسِّنْسنة المشقوقة) كثيراً ما تشاهد عند هؤلاء المرضى (الشكل 16.15د) ويوجد اللاتناظر في 65% من الحالات، التي تحدث في 6500/1 ولادة. وتشمل التشوهات الأخرى، التي تحدث في 50% من الحالات الشذوذات القلبية مثل رباعية فالو وعيوب الحاجز البطيني. وأسباب صغر نصف الوجه غير معروفة.

اللسان Tongue

يظهر اللسان عند الجنين بعمر (4) أسابيع تقريباً على شكل تورمين لسانين وحشين وتورم إنسي واحد هو الحديبية المفردة (الشكل 17.15آ وج) تنشأ هذه التورمات الثلاثة من القوس البلعومية الأولى. يتشكل تورم متوسط ثان هو الحباك، أو البارزة تحت الأقواس الخيشومية، يتشكل بالأدم المتوسط للقوس البلعومية الثانية والثالثة وجزء من الرابعة، وأخيراً يتشكل تورم متوسط ثالث بوساطة الجزء الخلفي للقوس الرابعة، يُميز نماء لسان المزمار. وتوجد خلف هذا التورم مباشرة الفوهة الحنجرية والتي تحاط بالتورمات الطرجهالية (الشكل 17.15آ وج).

عندما يزداد حجم التورمات اللسانية الجانبية، فهي تنمو فوق الحديبية المفردة وتمتزج معها مشكلة الثلاثين الأمامين أو جسم اللسان (الشكل 17.15ب ود) ولما كانت المخاطية المغطية لجسم اللسان تنشأ من القوس البلعومية الأولى فالتعصيب الحسي لهذه المنطقة يأتي من الفرع الفكي السفلي للعصب الثلاثي التوائم. ويفصل جسم اللسان عن الثلث الخلفي بأخدود بشكل حرف V هو التلم الانتهائي (الشكل 17.15ب ود).

ينشأ الجزء الخلفي أو جذر اللسان من القوس البلعومية الثانية والثالثة وجزء من الرابعة. توحي حقيقة أن التعصيب الحسي لهذا الجزء من اللسان يأتي من العصب اللساني البلعومي إلى أن نسيج القوس الثالثة ينمو فوق نسيج القوس الثانية.



الشكل 17.15: الجزء البطناني من الأقواس البلعومية مشاهدة من الأعلى وتظهر نماء اللسان. من 1 إلى 4. الأقواس البلعومية المقطوعة. أ. (5) أسابيع (تقريباً 6 مم) ب. (5) أشهر لاحظ الثقب العوراء، وموضع منشأ بداءة الدرقية. ج و د. صورة مجهرية إلكترونية تفريسية لمراحل مشاهد من نماء اللسان في جنين بشري. يُعلم الانخفاض موضع الثقب العوراء (رؤوس الأسهم).

أما لسان المزمار (الفلكة) والجزء الخلفي الكبير من اللسان فتُعصَّب بالعصب الخنجري العلوي من القوس الرابعة. ويمكن لبعض عضلات اللسان أن تتميز في موضعها، لكن يشتق معظمها من أرومات عضلية تنشأ في الجسيدات القذالية وبذلك تعصَّب عضلات اللسان بالعصب تحت اللسان.

يسهل فهم التعصيب الحسي العام للسان. إذ يُعصَّب الجسم بالعصب مثلث التوائم، وهو عصب القوس الأولى، ويُعصَّب عضل الجذر بالعصب اللساني البلعومي وبالعصب المبهم،

وهي أعصاب القوسين الثالث والرابع، على التوالي. أما التعصيب الحسي الخاص (حاسة الذوق) للثلاثين الأماميين للسان فيتم عن طريق الحبل الطويل فرع العصب الوجهي، بينما يُعصَّب الثلث الخلفي بالعصب اللساني البلعومي.

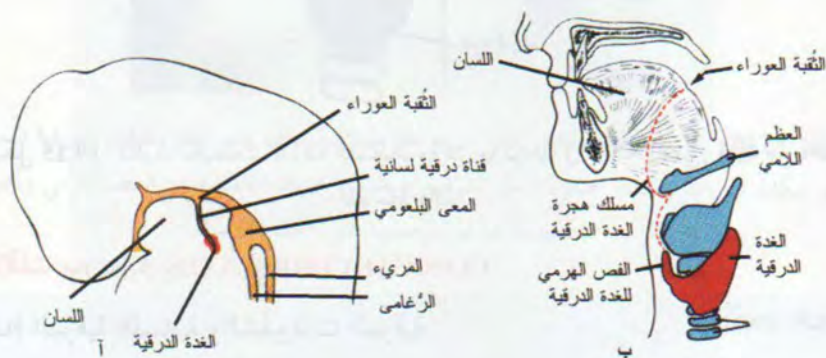
علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

التصاق اللسان - tie Tongue

لا يكون اللسان في التصاق اللسان حرّاً عن أرضية الفم. يحدث تنكس خلوي شديد في الحالة السوية، ويكون اللحم مجرّد نسيج يُعلّق اللسان إلى أرضية الفم. يمتد اللحم إلى ذروة اللسان في الشكل الأشيع من التصاق اللسان.

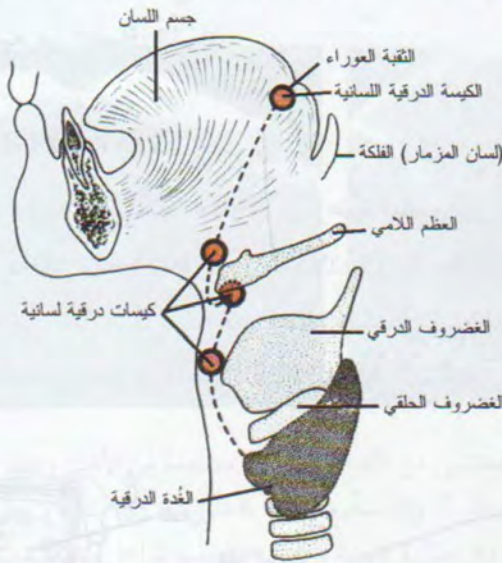
الغدة الدرقيّة Thyroid Gland

تظهر الغدة الدرقيّة على شكل تكاثر ظهاري في أرضيّة البلعوم بين الحديّة المفردة والحباك عند نقطة يشار إليها لاحقاً بالثقبّة العوراء (الشكلان 17.15 و 18.15) ومن هنا تنزل الدرقيّة أمام المعي البلعومي على شكل رتج ذي فصّين (الشكل 18.15) وتبقى الدرقيّة خلال هذه الهجرة، متصلة باللسان بقناة ضيقة هي القناة الدرقيّة اللسانية. تختفي هذه القناة فيما بعد.



الشكل 18.15: أ. تنشأ بداءة الدرقيّة على شكل رتج ظهاري على الخط المتوسط للبلعوم ذنباً مباشرة بالنسبة للحديّة المفردة. ب. موضع الغدة الدرقيّة عند البالغ. الخط المتقطّع هو مسار الهجرة.

تنزل الدرقية أمام العظم اللامي والغضاريف الخنجرية مع متابعة النماء، وتصل إلى موضعها النهائي أمام الرغامى في الأسبوع السابع (الشكل 18.15 ب) وبذلك يصبح لها بروز ناصف صغير وفصان جانبيان. تبدأ الدرقية عملها مع نهاية الشهر الثالث تقريباً، إذ تصبح الجريبات الأولى التي تحوي الغرواني Colloid مرئية في هذا الوقت. وتنتج الخلايا الجريبية الغراونسي الذي يعمل كمصدر للثيروكسين Thyroxine والثري إيدوترونين Triiodothyronine. أما الخلايا المجاورة للجريب أو خلايا C المشتقة من الجسم الخيشومي (الشكل 10.15) فتعمل كمصدر للكالسيوم.



الشكل 19.15: تكون الكيسات الدرقية اللسانية. وأكثر ما توجد في ناحية اللامي، قريبة من الخط المتوسط دائماً.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

القناة الدرقية اللسانية والشذوذات الدرقية

Thyroglossal Duct and Thyroid Abnormalities

يمكن للكيسة الدرقية اللسانية أن تتوضع في أي نقطة على طول مسار هجرة الغدة الدرقية، لكنها تكون دائماً قرب الخط المتوسط للعنق midline أو فوقه. وكما يدل اسمها

فهي بقاوة كيسية للقناة الدرقية اللسانية. ومع أنَّ حوالي 50% من هذه الكيسات تكون قريبة من جسم العظم اللامي أو أسفله مباشرة. (الشكلان 19.15 و 20.15) فإنها يمكن أن توجد أيضاً عند قاعدة اللسان أو قريبة من الغضروف الدرقي. وتتصل أحياناً الكيسة الدرقية اللسانية إلى الخارج بواسطة قناة ناسورية، هو التاسور الدرقي اللساني. وينشأ مثل هذا التاسور عادةً ثانوياً بعد تمزق كيسية، ولكن يمكن أن يوجد عند الولادة.

نسيج درقي زائغ aberrant thyroid tissue يمكن أن يوجد في أي نقطة على طول مسار نزول الغدة الدرقية. ويشيع وجوده في قاعدة اللسان، مباشرة خلف الثقبه العوراء. وهو معرض للإصابة بالأمراض نفسها التي يمكن أن تصيب الغدة الدرقية ذاتها.



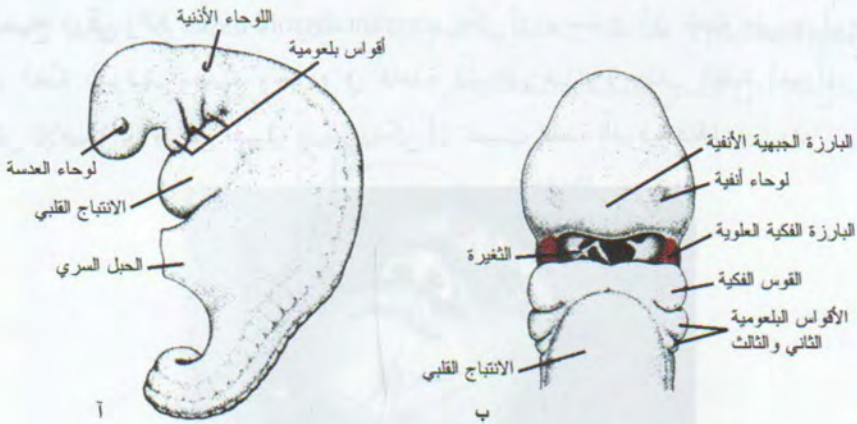
كيسة درقية لسانية

الشكل 20.15: كيسة درقية لسانية. يمكن أن توجد هذه الكيسات وهي بقاوة للقناة الدرقية اللسانية، في أي مكان على طول مسار هجرة الغدة الدرقية. ويشيع وجودها خلف قوس العظم اللامي وأهم ميزة تشخيصية لها هو موضعها على الخط المتوسط.

الوجه Face

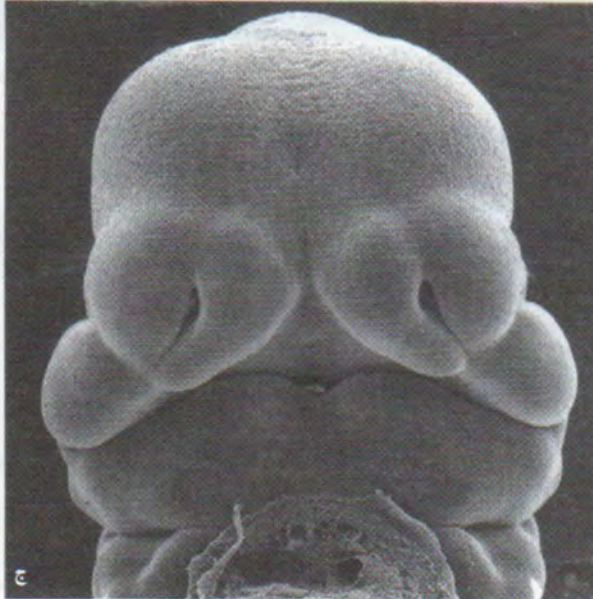
تظهر مع نهاية الأسبوع الرابع، البروزات الوجهية والتي تتألف بصفة أولية من اللحم المتوسطة المشتقة من العرف العصبي وتشكل على نحو رئيسي بواسطة الزوج الأول من الأقواس البلعومية. يمكن تمييز بروزات الفك العلوي وحشي الثغيرة Stomadeum، ويمكن

تميز بروزات الفك السفلي في الناحية الذنبية لهذه البنية (الشكل 21.15). أما البارزة الجبهية الأنفية، المتشكلة بتكاثر اللحم المتوسطة بطنائياً نسبة للحويصلات الدماغية، فتشكل الحافة العلوية للثغيرة. وتوجد على جانبي البارزة الجبهية الأنفية، ثخانة موضوعة من الأديم الظاهرة السطحي، هي اللوحات الأنفية (الشّميّة) والتي تنشأ تحت تأثير تحريضي للجزء البطناني من الدماغ (المقدم) (الشكل 21.15).



الشكل 21.15: أ. منظر جانبي لجنين في نهاية الأسبوع الرابع، يُظهر موضع الأقواس البلعومية. ب. منظر أمامي لجنين بعمر 4.5 أسبوعاً يُظهر البروزات الفكّية العلوية والفكّية السفلية. اللوحات الأنفية مرئية على جانبي البارزة الجبهية الأنفية. ج. صورة مجهرية إلكترونية تفريسية لجنين بشري في مرحلة مشابهة لما يوجد في ب.

تندلق اللوحات الأنفية خلال الأسبوع الخامس لتشكل الوهيدات الأنفية *nasal pits* وتُخلَق بفعلها هذا حافة من نسيج يحيط بكل وهدة ويشكل البارزة الأنفية. أما البروزات على الحافة الخارجية للوهيدات فهي البروزات الأنفية الجانبية، وأما على الحافة الداخلية فهي البروزات الأنفية الإنسية (الشكل 22.15).



الشكل 22.15: منظر جبهى أمامي للوجه. آ. جنين (5) أسابيع، ب. جنين (6) أسابيع. البروزات الأنفية مفصولة تدريجياً عن البارزة الفكّية العلوية بأتلام عميقة. ج. صورة مجهرية إلكترونية تفرسية لجنين فأر في مرحلة مشاهدة للمرحلة في ب.

تستمر البروزات الفكّية العلوية في ازدياد حجمها خلال الأسبوعين التاليين وتنمو إنسياً في الوقت نفسه، ضاغطة البروزات الأنفية الإنسية باتجاه الخطّ المتوسط، وبذلك يختفي الفلح ما بين البروزات الأنفية الإنسية وبين بارزة الفك العلوي، ويلتحم الإثنان (الشكل 23.15) وهكذا تتشكّل الشفة العلوية من البارزتين الأنفيتين الإنسيتين والبارزتين الفكّية العلوية. ولا تشارك البروزات الأنفية الوحشية في تشكيل الشفة العلوية. تتشكّل الشفة السفلية والحنك من البروزات الفكّية السفلية التي تندمج عبر الخط المتوسط.



الشكل 23.15: منظر جبهوي للوجه. أ. جنين (7) أسابيع، البروزات الفكّية العلوية وقد التحمت مع البروزات الأنفية الإنسية ب. جنين (10) أسابيع. ج. صورة مجهرية إلكترونية تفريسية لجنين بشري في مرحلة مشابهة لما يوجد في أ.

يفصل بين البروزات الفكّية العلوية والأنفية الوحشية في البدء تلم عميق هو التلم الأنفي الدّمعي (الشكلان 22.15 و 23.15). أما الأديم الظاهر في أرضيّة هذا التلم فيشكّل حبلاً ظهارياً صلباً ينفصل عن الأديم الظاهر المغطّي. بعد التّقني، يشكّل الحبل القناة الأنفية الدّمعية، وتعرّض نهايتها العلوية لتشكّل الكيس الدّمعي. تندمج البروزات الفكّية العلوية والأنفية الوحشية واحدة مع الأخرى بعد انفصال الحبل، وعندئذ تسير القناة الأنفية الدّمعية من الزاوية الإنسية للعين إلى الصّماخ السفلي لجوف الأنف، وتكبر البروزات الفكّية العلوية لتشكّل الخدين والفكوك العلوية.

يتشكّل الأنف من خمس بروزات وجهيّة (الشكل 23.15): هي البارزة الجبهية والتي تُشكّل الجسر، والبروزات الأنفية الإنسية المندمجة والتي تشكّل العرف والذروة، وتشكّل البروزات الأنفية الوحشية الجوانب (الجناحين) (الجدول 2.15 ص 459).

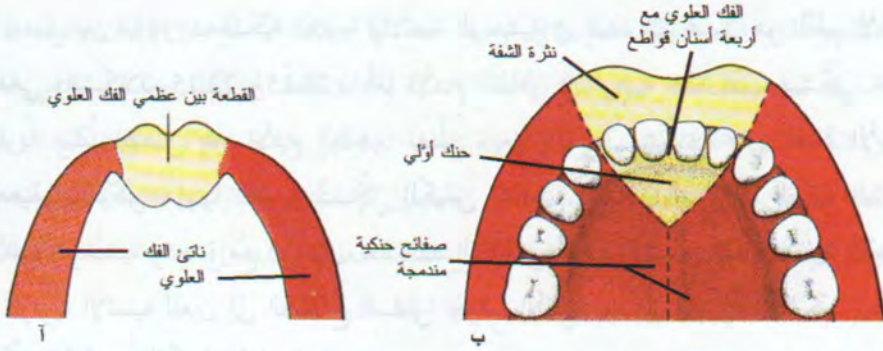
الجدول 2.15: البنى المشاركة في تشكيل الوجه

| البارزة * | البنى المتشكّلة |
|-----------------|--|
| الجبهة الأنفية | الجبهة، جسر الأنف، البارزتان الأنفيتان الوحشية والإنسية. |
| الفكّية العلوية | الخدين، الجزء الوحشي من الشفة العلوية |
| الأنفية الإنسية | نثرة الشفة العلوية، عُرف وذروة الأنف الأنف |
| الأنفية الوحشية | جناحا الأنف |
| الفكّية السفلية | الشفة السفلية |

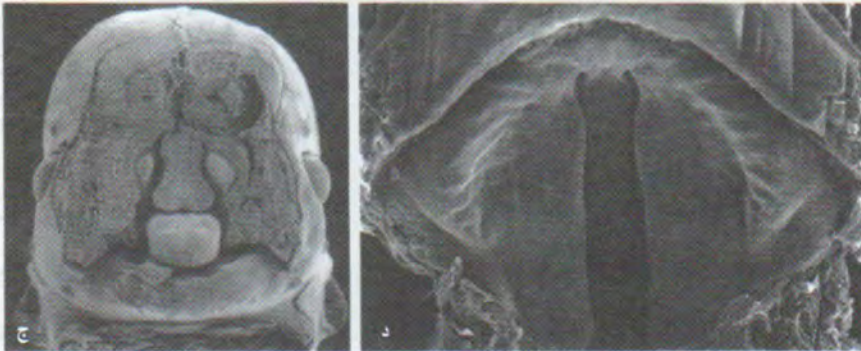
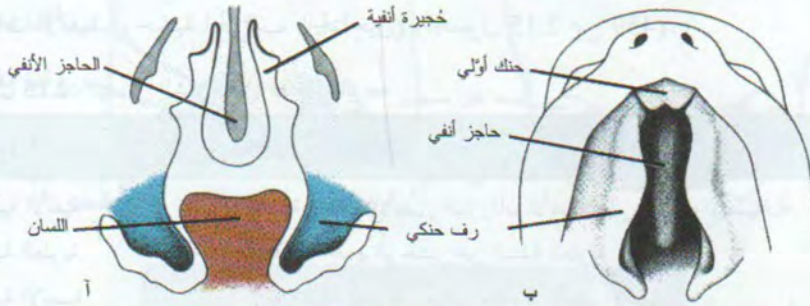
* البارزة الجبهية الأنفية هي بنية مفردة غير مزدوجة بينما تكون بقية البروزات زوجية.

القطعة بين عظمي الفك العلوي Intermaxillary segment

لا تتمزج البارزتان الأنفيتان الإنسيتان على السطح فقط بل على المستوى العميق أيضاً نتيجة النمو الإنسي للبروزات الفكّية العلوية، والبنية المتشكّلة بالبارزتين المندمجتين هي القطعة بين عظمي الفك العلوي. وتتألف من: (أ) المكوّن الشفوي: الذي يُشكّل نثرة philtrum الشفة العلوية. (ب) مكوّن الفك العلوي: الذي يحمل أربعة أسنان قواطع. (ج) مكوّن حنكي الذي يشكّل الحنك الأوّل المثلث. (الشكل 24.15). تتماذى القطعة بين عظمي الفك العلوي مع الجزء المنقاري من الحاجز الأنفي الذي يتشكّل بالبارزة الجبهية.



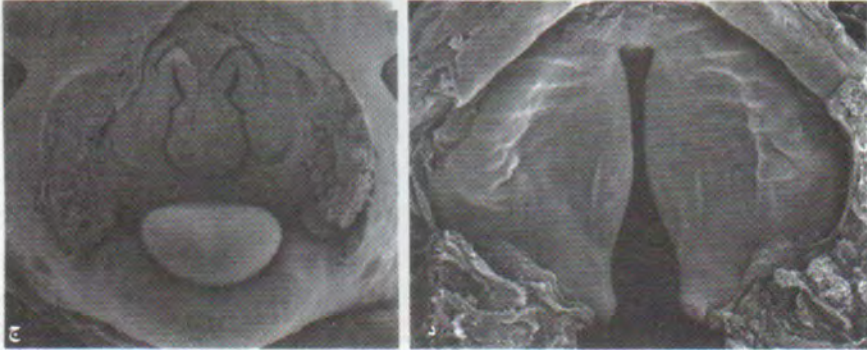
الشكل 24.15: آ. القطعة بين عظمي الفك العلوي والبروزات الفكوية العلوية ب. القطعة بين عظمي الفك العلوي تعطي المنشأ لنثرة philtrum الشفة العلوية، الجزء الناصف من عظم الفك العلوي مع أسنانه القواطع الأربعة والحنك الأولي مثلثي الشكل.



الشكل 25.15: آ. مقطع جبهوي عبر رأس جنين بعمر 6.5 أسبوعاً. الرفوف الحنكية بوضع شاقولي على جانبي اللسان. ب. منظر بطانسي للرفوف الحنكية بعد استئصال الفك السفلي واللسان. لاحظ القلوح بين الحنك المثلي الأولي والرفوف الحنكية، والتي لا تزال شاقولية. ج. صورة مجهرية إلكترونية تفريسية لجنين فأر في مرحلة مشابهة لتلك في آ. 5. الرفوف الحنكية في مرحلة أكبر بقليل من الموجودة في ب الرفوف وقد ارتفعت ولكنها قد تباعدت كثيراً. الحنك الأولي وقد التحم مع الرفوف الحنكية الثانوية.

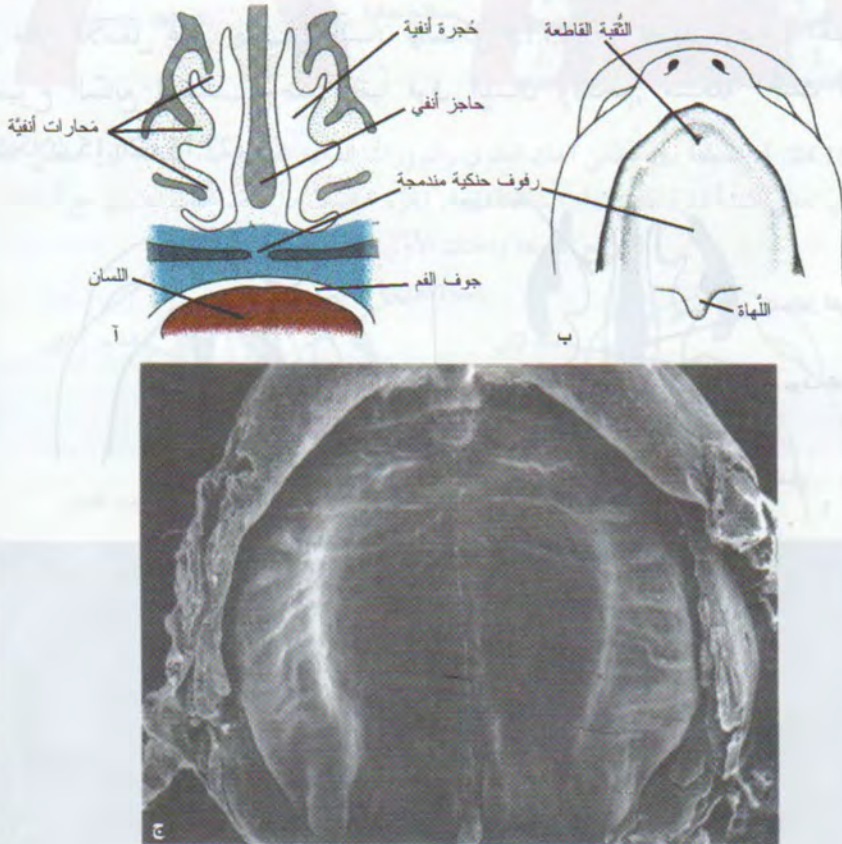
الحنك الثانوي Secondary palate

مع أن الحنك الأولي مشتق من القطعة بين عظمي الفك العلوي (الشكل 24.15) فإن الجزء الرئيسي من الحنك النهائي يتشكل بانتبأتين على شكل الرف من البروزات الفكوية العلوية. وتظهر هذه الانتبئات، الرفوف الحنكية، في الأسبوع السادس من التماء وتتجه على نحو مائل للأسفل على جانبي اللسان (الشكل 25.15). و تصعد الرفوف الحنكية في الأسبوع السابع لتكتسب وضعاً أفقياً فوق اللسان وتلتحم، مشكلة الحنك الثانوي (الشكلان 26.15 و 27.15).



الشكل 26.15: أ. مقطع جبهى عبر رأس جنين بعمر 7.5 أسابيع. اللسان وقد تحرك للأسفل، والرفوف الحنكية قد وصلت إلى الوضع الأفقي. ب. منظر بطنانسي للرفوف الحنكية بعد استئصال الفك السفلي واللسان. الرفوف أفقية. لاحظ الحاجز الأنفي. ج. صورة مجهرية إلكترونية تفريسية لجنين فأر في مرحلة مشاهدة لما في أ. د. الرفوف الحنكية في مرحلة مشاهدة لما في ب.

تلتحم الرفوف في الأمام مع الحنك الأولي المثالي الشكل، والثقبه القاطعة هي علامة على الخط المتوسط بين الحنكين الأولي والثانوي (الشكل 27.15ب). عندما تلتحم الرفوف الحنكية، ينمو الحاجز الأنفي للأسفل وينضم إلى الوجه الرأسي من الحنك المتشكل حديثاً عندما تلتحم الرفوف الحنكية في الوقت نفسه (الشكل 27.15).



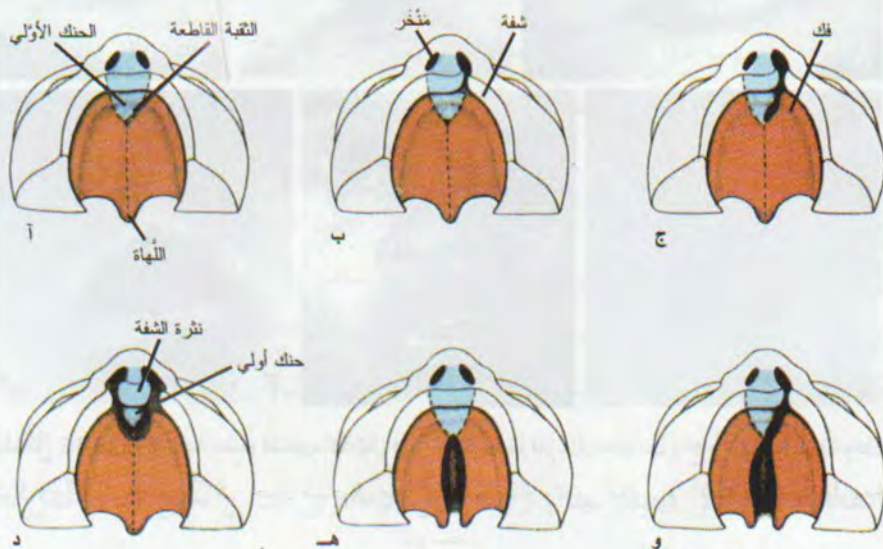
الشكل 27.15: أ. مقطع جبهى عبر رأس جنين بعمر 10 أسابيع. الرقان الحنكيان وقد التحما واحداً مع الآخر ومع الحاجز الأنفي. ب. منظر بطنانسي للحنك. الثقبه القاطعة تُشكّل الخط الناصف بين الحنكين الأولي والثانوي ج. صورة مجهرية الكترونية تفريسية للرفوف الحنكية لجنين فأر في مرحلة مشابهة لما في ب.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

الفلوح الوجهية Facial clefts

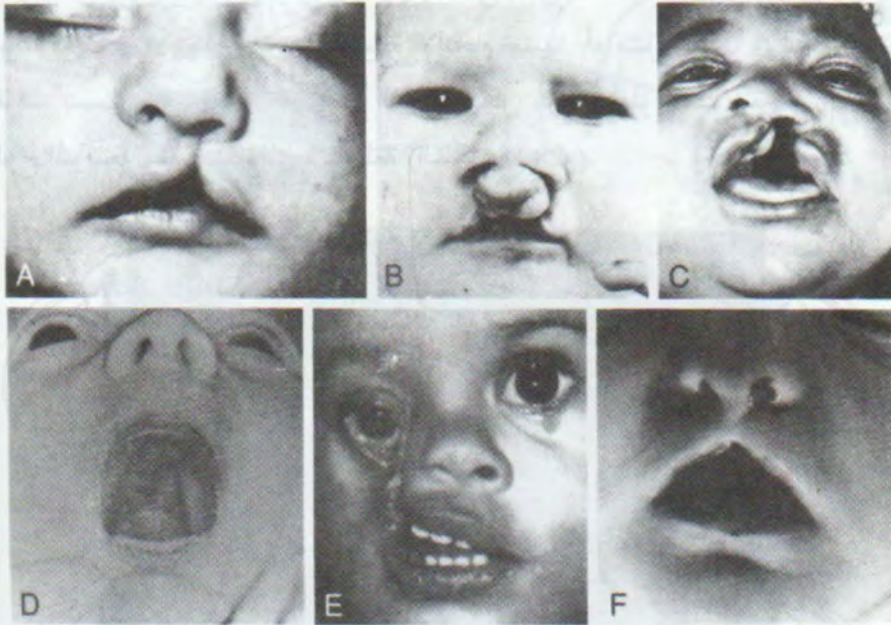
الشفة المشقوقة والحنك المشقوق هما من العيوب الشائعة التي تؤدي لمظهر وجهي شاذ

ونطق معيب. تعدُّ الثقبَةُ القاطعة علامة التقسيم بين تشوهات الفُلُوح الأمامية والخلفية. فتلك التي أمام الثقبَة القاطعة تشمل الشفة المشقوقة الجانبية، والحنك العلوي المشقوق والفلح بين الحنكين الأولي والثانوي (الشكلان 28.15 ب ود و 29.15 آ وب) وتكون مثل هذه العيوب بسبب النقص التام أو الجزئي في التحام بارزة الفك العلوي مع البارزة الأنفية الإنسية في أحد الجانبين أو في كليهما. وتشكل التي تتوضع خلف الثقبَة القاطعة **الحنك (الثانوي) المشقوق واللِّهَاءَ المشقوقة** (الشكلان 28.15 هـ و 29.15 ج ود)، وينجم الحنك المشقوق عن نقص التحام الرفوف الحنكية، والتي يمكن أن تكون بسبب صغر الرفوف، أو فشل الرفوف في الارتفاع، أو تثبيط عملية الإلتحام نفسها، أو فشل اللسان في التدلي من بين الرفوف بسبب صغر الفك. أما الفئة الثالثة فتشكل بترافق الفُلُوح المتوضّعة في الأمام مع الفُلُوح المتوضّعة خلفياً نسبةً للثقبَة القاطعة (الشكل 28.15 و).



الشكل 28.15: منظر بطناني للحنك واللثة والأنف آ. سوي. ب. شفة مشقوقة في جانب واحد ويمتد الفلح إلى الأنف. ج. فلح وحيد الجانب يكتنف الشفة والفك وامتد إلى الثقبَة القاطعة. د. فلح في الجانبين أصاب الشفة والفك. هـ. حنك مشقوق منعزل و. حنك مشقوق مترافق مع شفة مشقوقة أمامية وحيدة الجانب.

تتباين الفلوح الأمامية في وخامتها من عيب يكاد يكون مرئياً في حافة الشفة إلى امتداد واسع إلى الأنف (الشكل 29.15 آ). يمتد الفلح في الحالات الوحيدة إلى مستوى أعمق، مشكلاً فلح الفك العلوي وينشطر الفك العلوي كذلك بين السن القاطع الوحشي والتاب. وكثيراً ما يمتد مثل هذا الفلح إلى الثقب القاطعة (الشكل 28.15 ج ود). وبطريقة ماثلة تراوح الفلوح الخلفية في وخامتها من انشطار كامل الحنك الثانوي (الشكل 29.15 د) إلى انشطار اللهاة فقط.



الشكل 29.15: آ. شفة مشقوقة غير كاملة. ب. شفة مشقوقة ثنائية الجانب. ج. شفة مشقوقة وفك مشقوق، والحنك المشقوق. د. حنك مشقوق منعزل. هـ. فلح وجهي مائل. و. شفة مشقوقة على الخط المتوسط.

تنجم الفلوح الوجهية عن فشل بارزة الفك العلوي بالاندماج مع البارزة الأنفية الوحشية الموافقة. وعندما يحدث ذلك، تنكشف عادة القناة الأنفية الدمعية إلى السطح (الشكل 29.15 هـ).

التلم التاصف (الشفة المشقوقة الناصفة) هي شذوذ نادر، ينجم عن الاندماج غير التام

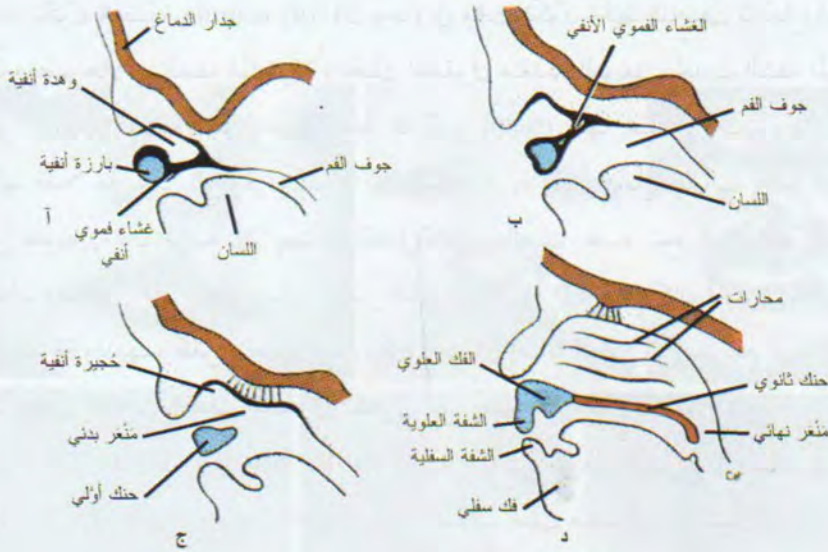
للبارزتين الأنفيتين الإنسييتين في الخط الناصف. عادة ما يترافق الشذوذ بتَلَم عميق بين الجانبيين الأيمن والأيسر للأنف (الشكل 29.15و). وغالباً ما يكون الرَضْع المصابون بفلوح الخطّ الناصف متخلفين عقلياً ويمكن أن تكون لديهم شذوذات دماغية تشمل درجات مختلفة من فقدان بنى الخط المتوسط. يمكن أن يكون فقدان نسيج الخط المتوسط شديداً بحيث تلتحم البطينات الجانبية (اندماج مُقدّم الدّماغ). تحدث هذه العيوب باكراً جداً أثناء النماء في بداية تكوّن العُصْبِيّة neurula (19-21 يوماً) في وقت تكوّن الخط الناصف للدّماغ المُقدّم. إن معظم حالات الشفة المشقوقة والحنك المشقوق متعددة العوامل. تحدث الشفة المشقوقة (حوالي 1000/1 ولادة) بتواتر أكثر عند الذكور (80%) منها عند الإناث. يزداد معدّل حدوثها قليلاً مع عمر الوالدة، وتتنوع بين السُكّان. إذا كان طفل مصاب بشفة مشقوقة لأبوين سويين، فإنّ فرصة أن يصاب الطفل التالي بالعيب نفسه تبلغ 4%. أما إذا كان الشقيقان مصابين، فإنّ خطر إصابة الطفل التالي يزداد إلى 9%. إذا كان أحد الوالدين لديه شفة مشقوقة ولديهما طفل بالعيب نفسه، فإنّ احتمال إصابة الطفل التالي ترتفع إلى 17%.

إن معدّل حدوث الحنك المشقوق المنعزل أقل بكثير من معدّل الشفة المشقوقة (2500/1 ولادة) وغالباً ما يحدث أكثر عند الإناث (67%) أكثر من الذكور، ولا علاقة له بعمر الوالدة. إذا كان الأبوان سويين ولديهما طفل مصاب بحنك مشقوق، فاحتمال إصابة الطفل التالي هو حوالي 2% وإن كان يوجد عندهما طفل مصاب بشكل مشابه أو قريب أو والد مصاب بحنك مشقوق، فإنّ الاحتمال يزداد إلى 7% و15% على التوالي. تلتحم الرفوف الحنكية عند الإناث بعد حوالي أسبوع من التحامها عند الذكور. يمكن أن يُفسّر هذا الفرق لماذا يحدث الحنك المشقوق المنعزل بتواتر أكثر عند الإناث منه عند الذكور. تزيد الأدوية المضادة للاختلاج مثل فينوبار بيتال ودي فينيل هيدانتوين التي تُعطى أثناء الحمل، من خطر حدوث الحنك المشقوق.

الأجواف الأنفية Nasal cavities

تتعمّق الوهجات الأنفية كثيراً خلال الأسبوع السادس بسبب نمو البارزات الأنفية المحيطة في جزء منها، وبسبب اختراقها إلى ضمن اللّحمة المتوسطة المستبطنة في جزء آخر

(الشكل 30.15آ) يفصل الغشاء القموي الأنفي في البداية الوهدات عن الجوف القموي البدئي بواسطة الثقب المشكّلة حديثاً، وهما المنعران البدئيان **primitive choanae** (الشكل 30.15ج) يتوضع هذان المنعران على جانبي الخط المتوسط وخلف الحنك الأولي مباشرة. ومع تشكل الحنك الثانوي ومتابعة النماء للأجواف الأنفية الأولية فيما بعد (الشكل 30.15د) يتوضع المنعران النهائيان عند موصل الجوف الأنفي والبلعوم.

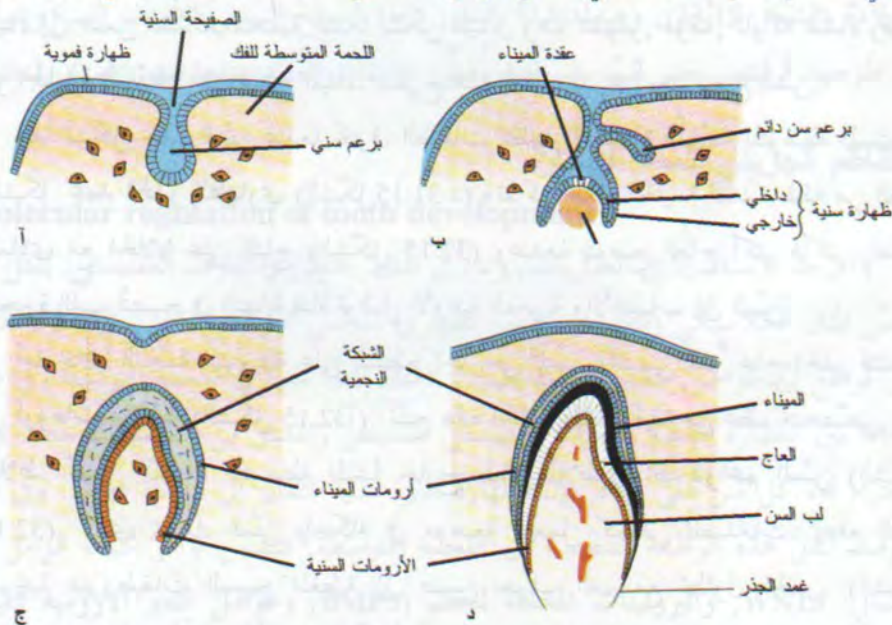


الشكل 30.15: آ. مقطع سهمي عبر الوهدة الأنفية والحافة السفلية للبارزة الأنفية الإنسية لجنين بعمر 6 أسابيع. الجوف الأنفي البدئي مفصول عن الجوف القموي بالغشاء القموي الأنفي. **ب.** مقطع مشابه لـ (آ) يُظهرُ الغشاء القموي الأنفي وقد تحطّم. **ج.** جنين بعمر 7 أسابيع مع جوف أنفي بدئي على اتصال مفتوح مع الجوف القموي. **د.** مقطع سهمي عبر وجه جنين بعمر 9 أسابيع يُظهر انفصال (فصل) الجيوب الأنفية والقموية النهائية بواسطة الحنك الأولي والثانوي المنعران (choana أي قمع الأنف) النهائيان عند موصل الجوف القموي والبلعوم.

الجيوب الهوائية المجاورة للأنف تنامي على شكل رتوج من الجدار الأنفي الوحشي وتمتد إلى عظام الفك العلوي والغربالي والجبهي والوتدي، ويصل حجمها الأعظمي أثناء البلوغ وتشارك في إعطاء الشكل النهائي للوجه.

الأسنان Teeth

لا يتحدد شكل الوجه بتوسّع الجيوب المجاورة للأنف فقط بل ينمو الفك السفلي والعلوي أيضاً وذلك لاستيعاب الأسنان. تنشأ الأسنان نفسها من تأثر ظهاري - لُحْمِي متوسطي بين الظهارة الفموية المغطية واللحمة المتوسطة المستبطنة والمشتقة من خلايا العرف العصبي. تشكّل الطبقة القاعدية للظهارة المبطنة لجوف الفم مع الأسبوع السادس من النماء، بنيةً بشكل C هي الصفيحة السنية على طول الفكين العلوي والسفلي. تُعطي هذه الصفيحة فيما بعد عدداً من البراعم السنية (الشكل 31.15 آ)، عشرة في كل فك والتي تُشكّل بداءة المكونات الأديمية الظاهرة للأسنان. ويندلق بعد فترة قصيرة السطح العميق للبراعم، محدثاً المرحلة القلنسوية من نماء السن (الشكل 31.15 ب)، تتألف مثل هذه القلنسوة من طبقة خارجية هي الظهارة السنية الخارجية، ومن طبقة داخلية هي الظهارة السنية الباطنية، ولُبُّ مركزي من نسيج محبوك رخو، هو الشبكة النجمية. أما اللحمة المتوسطة، التي تنشأ في العرف العصبي ضمن تَفْرِض، فتُشكّل الحليمة السنية (الشكل 31.15 ب).



الشكل 31.15: تُشكّل السن في مراحل متتالية من النماء: آ. مرحلة البرعم (8 أسابيع، ب. مرحلة القلنسوة (10 أسابيع، ج. مرحلة الجرس (3 أشهر د. (6 أشهر.

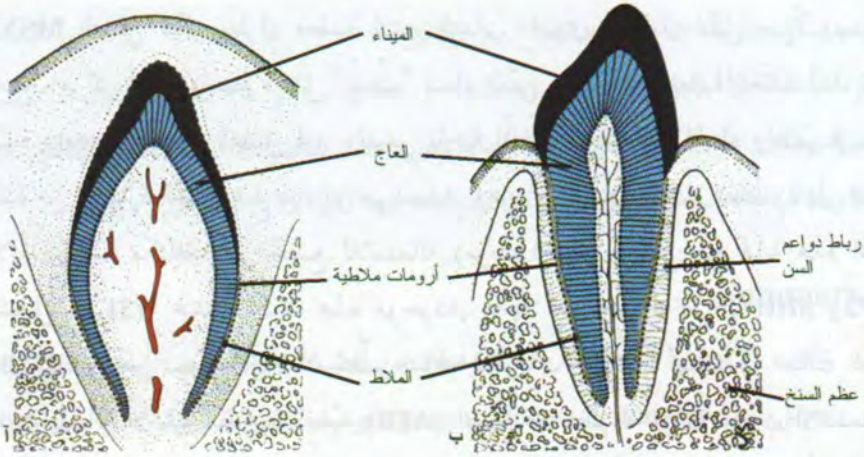
عندما تنمو القلنسوة السنّية وَيَعْمَقُ التَفَرُّضُ، يأخذ السنّ مظهر الجرس (الدور الجرسى) (الشكل 31.15 ج) تتمايز خلايا اللحمية المتوسطة للحليمة القريبة من الطبقة السنّية الباطنة إلى الأرومات السنّية odontoblasts التي تُنتج فيما بعد العاج Dentin. تتراجع الأرومات السنّية إلى ضمن الحليمة السنّية مع تثخّن طبقة العاج، تاركة وراءها استطالة هيمولية رقيقة هي (الناتئ السنّي) ضمن العاج (الشكل 31.15 د) تستمر طبقة الأرومات السنّية خلال حياة السنّ وتعطي باستمرار طليعة العاج. أما الخلايا المتبقية من الحليمة السنّية فتشكّل لب Pulp السنّ (الشكل 31.15 د).

تتمايز الخلايا الظهارية من الظهارة السنّية الباطنة إلى أرومات الميناء (صانعات الميناء) في هذه الأثناء. تنتج هذه الخلايا موشورات مينائية طويلة تتوضع فوق العاج (الشكل 31.15 د)، علاوة على ذلك، يُشكّل عنقود من هذه الخلايا في الظهارة السنّية الباطنة عقدة الميناء التي تُنظّم نماء السنّ الباكر (الشكل 31.15 ب).

يتوضع الميناء على قمة السنّ أولاً وينتشر من هناك للأسفل إلى العنق. تتراجع أرومات الميناء إلى ضمن الشبكة النجمية عندما يتثخّن الميناء، وهنا تتقهقر، مؤقتاً، تاركة غشاءً رقيقاً، هو الجليدة السنّية، على سطح الميناء. ينطرح هذا الغشاء تدريجياً بعد بزوغ السنّ.

يبدأ تشكل جذر السنّ عندما تخترق الطبقات الظهارية السنّية اللّحمية المتوسطة المستبطنة وتشكّل غمد الجذر الظهاري (الشكل 31.15 د) وتفرش خلايا الحليمة السنّية طبقة من العاج تُمادى مع الخلايا على التاج (الشكل 32.15) وعندما يتوضع العاج أكثر فأكثر، تضيق حُجيرة اللب لتُصبح في النهاية قناة توصل الأوعية الدموية والأعصاب إلى السنّ.

أما خلايا اللّحمية المتوسطة على السطح الخارجي للسنّ والتي تمسّ عاج الجذر فتتمايز إلى أرومات ملاطية (الشكل 32.15 أ). تُنتج هذه الخلايا طبقة رقيقة من عظم متخصص، هو الملاط. تُعطي اللحمية المتوسطة المنشأ خارج طبقة الملاط لرباط دواعم السنّ (الشكل 32.15)، الذي يمسك السنّ بإحكام في موضعه ويعمل كماص للصدمات. يُدفع التاج تدريجياً عبر طبقات النسيج المغطّية إلى ضمن جوف الفم مع تطاول الجذر، (الشكل 32.15 ب). يحدث بزوغ الأسنان الساقطة أو اللبنية من الشهر 6 إلى الشهر 24 بعد الولادة.



الشكل 32.15: السن قبل الولادة مباشرة آ، وبعد البزوغ ب.

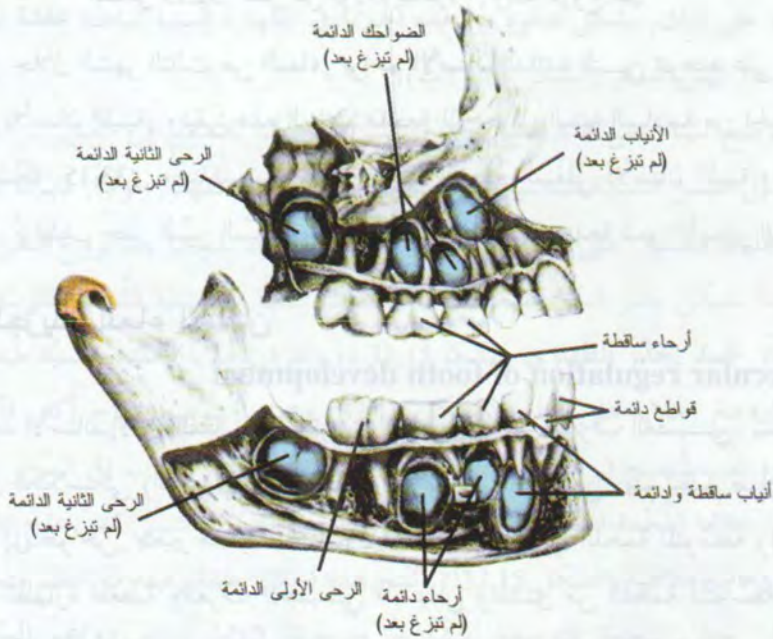
تتشكل خلال الشهر الثالث من النماء، براعم الأسنان الدائمة التي تتوضع على الوجه اللساني للأسنان اللبنية، وتبقى هذه البراعم هاجعة إلى حوالي السنة السادسة من الحياة بعد الولادة (الشكل 33.15)، وعندئذ تبدأ بالنمو، دافعة السطح السفلي للأسنان اللبنية وتساعد في طرحها. يُرْتَشَف جذر السن الساقطة المُعْطَى بناقضات العظم عندما تنمو الأسنان الدائمة.

التناظم الجزيئي لنماء الأسنان

Molecular regulation of tooth development

لا توجد الأسنان إلا في الفقاريات، وتوازي المظهر التطوري للعرف العصبي. يُمثّل نماء السن المثال الكلاسيكي (التقليدي) للتأثر الظهاري اللّحمي المتوسطي. يتم تنظيم طراز السن من قواطع إلى طواحن، بتعبير مشترك لجينات *HOX* المعبر عنها في اللحمية المتوسطة وفي هذه الحالة بين الظهارة المغطية والعرف العصبي المستبطن والمشتق من اللحمية المتوسطة. ومع احترام نماء كل سن على حدة، فإنّ الظهارة تُدير عملية التمايز إلى مرحلة البرعم. وفي هذا الوقت تُنْقَل هذه الوظيفة التنظيمية إلى اللحمية المتوسطة. تتضمن أوامرُ النماء عوامل نمو تشمل: *WNT5*، والبروتينات المُخلّقة للعظم (*BMP5*) وعوامل النمو الأرومية الليفية (*FGFs*) والعامل المفرز القنفذ الصوتي (*SHH*) وعوامل النسخ (الانتساخ) مثل *MSX1*

وMSX2 التي تتأثر بطرق معقدة لتنتج التمايز الخلوي والطرز لكل سن. ويبدو أن للأسنان مركز أوامر وسيطرة يمثل "المنظم" لنماء السن يشبه كثيراً فعالية العقدة أثناء تكون المُعَيَّدة gastrula (انظر الفصل 4). وتدعى ناحية المنظم هذه عقدة الميناء وتظهر في ناحية محدّدة من الظهارة السنية عند ذرا البراعم السنية، ومن ثم تكبر في مرحلة القلنسوة إلى مجموعة خلايا مكثّسة بكثافة لكن تخضع للاستماتة (موت الخلية) وتختفي مع نهاية هذه المرحلة (الشكل 31.15)، عندما تكون هذه موجودة، فإنّها تُعبّر عن FGF-4, SHH وBMP2 وBMP4. ويمكن لـ FGF-4 أن تنظم انتبات الشُرَفات بقدر ما تُسهّم في انتبات الطرف المحدث بالحافة الأديمية الظاهرة القميّة (AER)، بينما قد تنظم BMP-4 توقيت الاستماتة في خلايا العقدة.



الشكل 33.15: تبدّل الأسنان الساقطة إلى أسنان دائمة عند طفل بعمر (8) أو (9) سنوات.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

شذوذات السن Tooth Abnormalities

السن الولادي: يبرز في وقت الولادة وعادة ما يكون من قواطع الفك السفلي، الذي

يمكن أن يتشكّل بطريقة شاذة وفيه القليل من الميناء. يمكن أن تشدّ الأسنان في عددها، وشكلها، وحجمها ويمكن أن يتغير لونها بمواد غريبة مثل التتراسيكلين، أو تكون فقيرة إلى الميناء وهي حالة تنجم غالباً عن عَوَز فيتامين D (الرَّخَد) وهناك عدّة عوامل تؤثر على نماء السنّ، بما فيها تأثيرات وراثية جينية وبيئية.

ملخص Summary

تتألف الأقواس البلعومية (الخيَشُومِيَّة) من قضبان من نسيج اللّحمة المتوسطة تفصل بينها فُلوَح clefts وجيبات pouchs بلعومية، تعطي الرأس والعنق مظهرهما التّمطي في الأسبوع الرابع (الشكل 3.15). لكل قوس شريانه الخاص (الشكل 4.15) وعصبه القحفي (الشكل 7.15) وعنصره العضلي، وعارضة غضروفية أو عنصر هيكلّي (الأشكال 8.15 و 9.15 الجدول 1.15 ص 40) يعطي الأديم الباطن للجيبات البلعومية المنشأ لعدد من الغدد الصمّاوية وجزءاً من الأذن الوسطى. وفي المرحلة التالية تعطي الجيبات المنشأ لكل مما يلي: (آ) جوف الأذن الوسطى والتّفير (الجيبية 1). (ب) سدّى اللوزة الحنكيّة (الجيبية 2). (ج) الغدد الدرّيقية السفلية والتوتة (الجيبية 3). (د) الغدد الدرّيقية العلوية والجسم الخيشومي (الجيبات 4, 5) (الشكل 10.15).

تُعطي الفُلوَح البلعومية المنشأ لبنية واحدة فقط هي الصّماخ السّمعي الظاهر. يتوضع التحكّم الجزئي لنماء القوس في جينات *HOX* ويحمّل راموز القوس البلعومية إلى الأقواس بخلايا العرف العصبي المهاجرة من قطع الدماغ المؤخر المعروفة باسم التقسيمات المعينية (العصبية) (الشكل 12.15)، وعندها يحافظ على هذا الراموز بتأثيرات بين خلايا العرف والأديم المتوسط للقوس (الشكل 13.15). تنشأ الغُدّة الدرّيقية من تكاثر ظهاري في أرضية اللسان وتنزل إلى مستواها أمام الحلقات الرغامية خلال سير النماء.

البارزات الزوجية الفكّية العلوية والفكّية السفلية والبارزة الجبهية الأنفية هي البروزات الأولى في ناحية الوجه. تتشكّل فيما بعد البارزات الأنفية الإنسية والوحشية حول اللوحات الأنفية على البارزة الجبهية الأنفية. وجميع هذه البنى هامة، إذ إنّها تُحدّد، من خلال

الالتحام والنمو المتخصص، حجم الفك السفلي وكماله، والشفة العلوية، والحنك، والأنف (الجدول 2.15 ص 459). يحدث تشكّل الشفة العلوية بالتحام بارزتي الفك العلوي مع البارزتين الأنفيتين الإنسييتين (الأشكال 22.15 و 23.15) تتشكل القطعة بين عظمي الفك العلوي باندماج البارزتين الأنفيتين الإنسييتين عند الخط المتوسط، تتألف هذه القطعة مما يلي: (آ) النثرة philtrum، (ب) مُكوّن الفك العلوي الذي يحمل الأسنان القواطع الأربعة و(ج) مُكوّن الحنك الذي يُشكّل الحنك الأولي المثلث. يُشتق الأنف من: (آ) البارزة الجبهية الأنفية. التي تُشكّل الجسر. و(ب) البارزات الأنفية الإنسية التي تُشكّل العرف والذروة. و(ج) البارزات الأنفية الوحشية التي تُشكّل الجناحين (الشكل 23.15). يخلق التحام الرُفوف الحنكية، التي تتشكل من البارزات الفكّية العلوية، الحنك القاسي (الثانوي) والحنك الرخو. يمكن لسلسلة من تشوهات الفلوح أن تنجم عن الالتحام الجزئي أو غير التام لهذه النسيج اللحمية المتوسطة والتي يمكن أن تنجم عن عوامل وراثية وأدوية (المهيداتونين). يتأثر شكل وجه البالغ بنماء الجيوب المجاورة للأنف والمنعرين الأنفيين والأسنان. تنتمي الأسنان من تأثيرات ظاهرية - لُحْمِيّة متوسطة بين ظهارة الفم والعرف العصبي المشتق من اللّحمة المتوسطة. يتشكّل الميناء بأرومات الميناء (الشكلان 31.15 و 32.15) ويتوضع على طبقة ثخينة من العاج المُنتج بأرومات العاج، وهي إحدى مشتقات العرف العصبي. يتشكل الملاط بأرومات الملاط، وهو مشتق آخر من اللّحمة المتوسطة موجود في جذر السن. تظهر الأسنان الأولى (الأسنان الساقطة أو الأسنان اللبنية) بعد (6-24) شهراً بعد الولادة، أما الأسنان الدائمة أو النهائية التي تحل محل الأسنان الساقطة، فتشكّل خلال الشهر الثالث من النماء (الشكل 33.15).

مشاكل للحل

1. لماذا تعدّ خلايا العرف العصبي كمجموعة خلوية هامة للنماء القحفي الوجهي.
2. استدعيت كاستشاري لفحص طفل لديه فك سفلي صغير جداً وآذان صغيرة تتمثل بناشرتين صغيرتين في الجانبين، وقد أصيب الطفل بنوبات عديدة من الالتهاب الرئوي، ويبدو أصغر من سنّه. ماذا يمكن أن يكون تشخيصك، وما الذي يمكن أن يكون قد

سبب هذه الشذوذات؟

3. طفل وُلِدَ مع شفة مشقوقة ناصفة. ما الشذوذات الأخرى التي يجب عليك أن تراعيها.
4. حضر طفل ولديه تورّم على الخط الناصف تحت قوس العظم اللامي. ما الذي يمكن أن يكونه هذا التورّم، وما أسسه الجنينية؟

قراءات مقترحة

- Francis-West P, Ladher R, Barlow A, Graveson A: Signaling interactions during facial development. *Mech Dev* 75:3, 1998.
- Freidberg J: Pharyngeal cleft sinuses and cysts, and other benign neck lesions. *Pediatr Clin North Am* 36:1451, 1989.
- Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS (eds): *Syndromes of the Head and Neck*. 4th ed. New York, Oxford University, 2002.
- Hong R, The DiGeorge anomaly (Catch22, DiGeorge/Velocardiofacial syndrome). *Sem Hematol* 35:282, 1998.
- Jiang X, Iseki S, Maxson RE, Sucov HM, Morriss-Kay GM: Tissue origins and interactions in the mammalian skull vault. *Dev Biol* 241:106, 2002.
- Lumsden A, Sprawson N, Graham A: Segmental origin and migration of neural crest cells in the hindbrain region of the chick embryo. *Development* 113:1281, 1991.
- Nichols DH: Mesenchyme formation from the trigeminal placodes of the mouse embryo. *Am J Anat* 176:1931, 1986.
- Noden DM: Cell movements and control of patterned tissue assembly during craniofacial development. *J Craniofac Genet Dev Biol* 11:192, 1991.
- Osumi-Yamashita N, Ninomiya Y, Doi H, Eto K: The contribution of both forebrain and midbrain crest cells to the mesenchyme in the frontonasal mass of mouse embryos. *Dev Biol* 164(2):409, 1994.
- Sulik KK, Cook CS, Webster WS: Teratogens and craniofacial malformations: relationships to cell death. *Dev Suppl* 103:213, 1988.
- Sulik KK, et al.: Fetal alcohol syndrome and DiGeorge anomaly: critical ethanol exposure periods for craniofacial malformation as illustrated in an animal model. *Am J Med Genet* 2(suppl):97, 1986.
- Sulik KK, Schoenwolk GC: Highlights of craniofacial morphogenesis in mammalian embryos, as revealed by scanning electron microscopy. *Scanning Electron Microsc* 4:1735, 1985.
- Thesleff I, Sharpe P: Signaling networks regulating dental development. *Mech Dev* 67:111, 1997.
- Thorogood P: The head and face. In Thorogood P (ed): *Embryos, Genes, and Birth Defects*. New York, Wiley & Sons, 1997.
- Trainor PA, Krumlauf R: Hox genes, neural crest cells and branchial arch patterning. *Curr Op Cell Biol* 13:698, 2001.
- Webster WS, Lipson AH, Sulik KK: Interference with gastrulation during the third week of pregnancy as a cause of some facial abnormalities and CNS defects. *Am J Med Genet* 31:505, 1988.
- Wilkie AOM, Morriss-Kay GM: Genetics of craniofacial development and malformation. *Nature Rev Genet* 2:458, 2001.

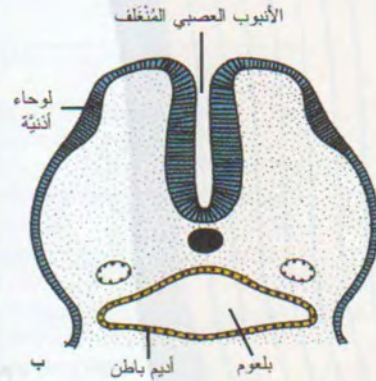
الفصل السادس عشر

الأذن Ear

تُشكّل الأذن عند البالغ وحدةً تشريحية واحدة تستخدم في عمليتي السمع والتوازن. تنامي الأذن عند الجنين من ثلاثة أجزاء متمايضة محددة وهي: (آ) الأذن الظاهرة وهي عضو تجميع الصوت. (ب) الأذن الوسطى عضو توصيل الصوت من الأذن الظاهرة إلى الأذن الباطنة. (ج) الأذن الباطنة التي تحوّل الموجات الصوتية إلى دَفَعَات عصبية وتُسجّل تبدّلات التوازن.

الأذن الباطنة Internal Ear

يمكن تمييز أول مشعر Indicator على ظهور الأذن النامية عند الأجنة في اليوم (22) تقريباً على شكل ثخانة في الأديم الظاهر السطحي على جانبي الدماغ المؤخّر (الشكل 1.16). تنغلف هذه الثخانات، أي اللوحات (السَّمْعِيَّة) Otic placodes بسرعة وتُشكّل الحويصلات الأذنيّة أو السمعية (الكيسات السمعية otocysts) (الشكل 2.16). وينقسم خلال مراحل النماء اللاحقة، كل حويصل إلى (آ) مُكوّن بطناني ينشأ عنه الكيس saccule والقناة



الشكل 1.16: آ. صورة مجهرية إلكترونية تفريسية لجنين فأر وهي تعادل مرحلة نماء جنين بشري بعمر (28) يوماً تقريباً. تنغمد اللوحات السمعية، المشاهدة في (ب)، لتُشكّل الوهجات pits الأذنية (الأسهم). رأس السهم: القوس الثانية. H القلب، النجمة: الشاخمة الفك السفلية mandibular prominence. ب. ناحية الدماغ المؤخر وتظهر اللوحات السمعية عند جنين بعمر (22) يوماً.

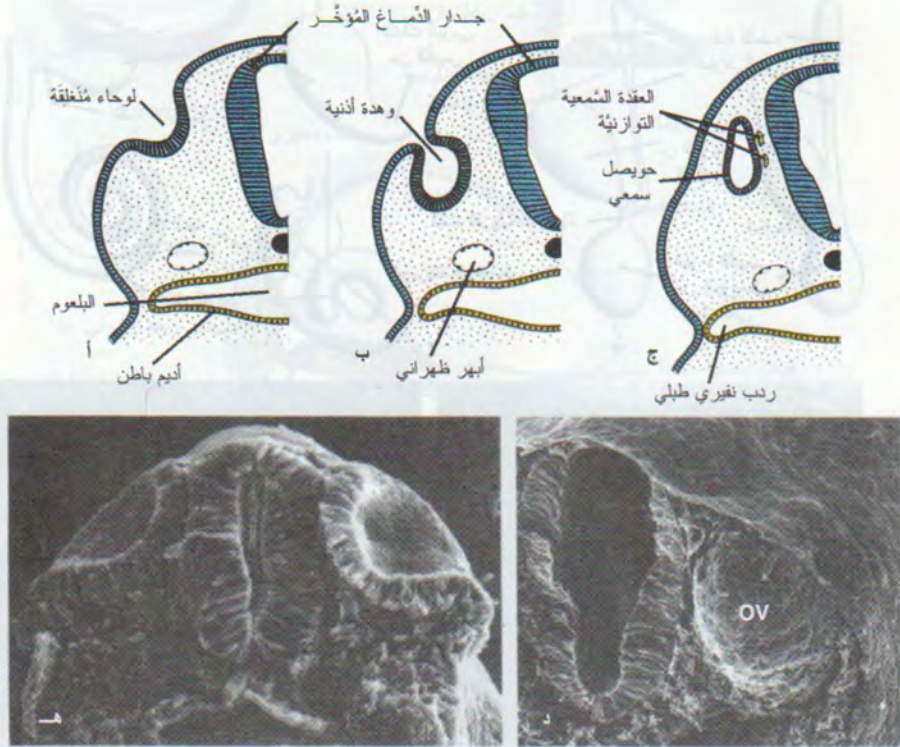
القوقعة cochlear duct و(ب) مُكوّن ظهراَنِي يُشكّل القريبة utricle والأنفاق الهلالية semicircular canals (العظمية) والقناة اللمفية الباطنة endolymphatic duct (الشكلان 3.16 و 6.16). تُشكّل هذه البنى الظهارية معاً التيه الغشائي membranous labyrinth.

الكيس، والقوقعة، وعضو كورتي

SACCLE, COCHLEA, AND ORGAN OF CORTI

يُشكّل الكيس في الأسبوع السادس من النماء، جيئاً خارجياً عند قطبه السفلي (الشكل 3.16 ج - هـ و ز)، يخترق هذا الانتبات outgrowth، أي القناة القوقعية، اللحمة المتوسطة المحيطة بطريقة حلزونية حتى نهاية الأسبوع الثامن وهنا يكون قد أتمّ لفتين ونصف (الشكل 3.16 د هـ) وعندئذ يتحدّد اتصاله مع الجزء المتبقي من الكيس على

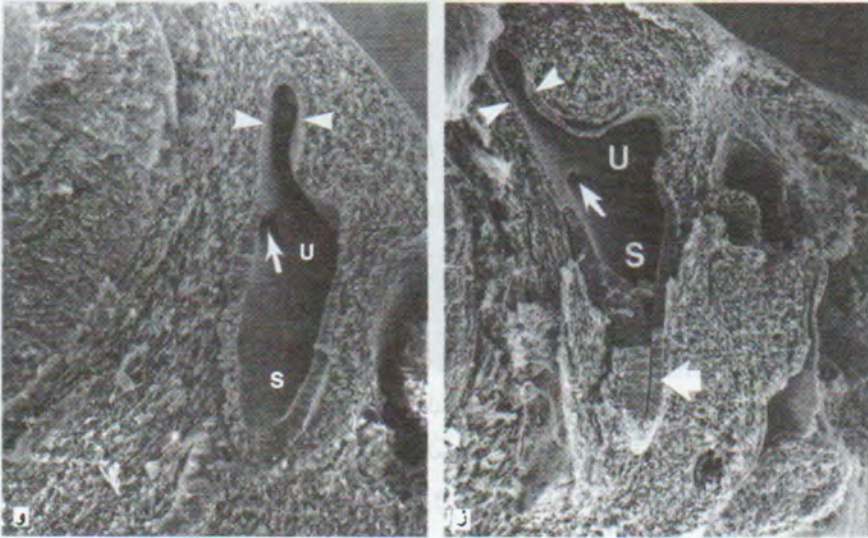
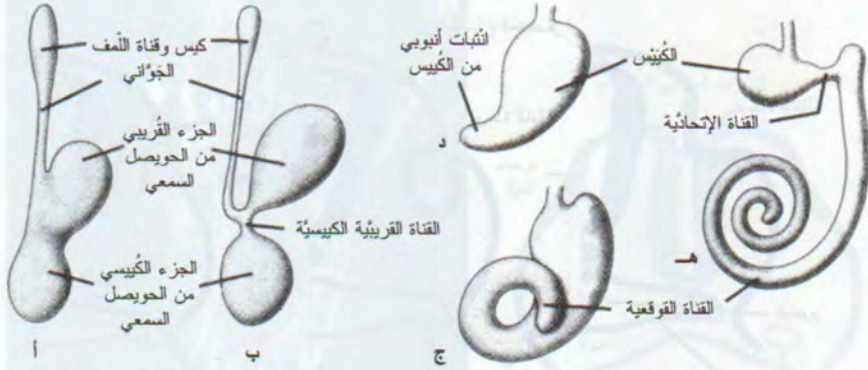
شكل مسلك ضيق هو القناة الاتحادية **Ductus reunions** (انظر الشكل 3.16 هـ وانظر كذلك الشكل 8.16). .



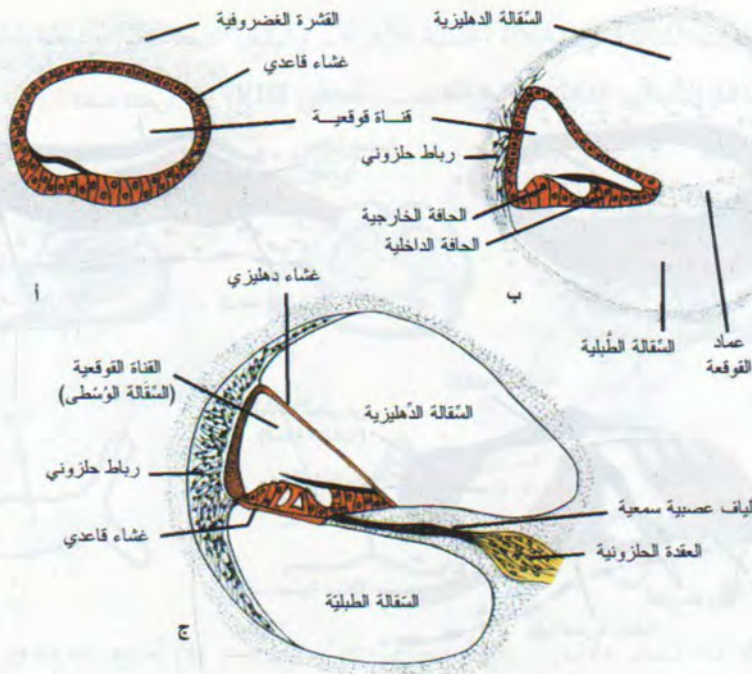
الشكل 2.16: أ إلى ج. مقاطع مستعرضة عبر ناحية الدماغ المؤخر، يظهر تشكّل الحويصلات السمعية. أ. 24 يوماً. ب. 27 يوماً. ج. 4.5 أسبوع لاحظ العقدة السمعية التوازنية. د وهـ. صورة مجهرية الكترونية تفريسية لجنين فأر مكافئ للمراحل المرسومة في آ وب يظهر نماء الحويصلات السمعية (OV).

سرعان ما تتمايز اللحمية المتوسطة المحيطة بالقناة إلى غضروف (الشكل 4.16 A). في الأسبوع العاشر، تخضع هذه الصفيحة الغضروفية لتشكّل الفجوات فيها، ويتشكّل حيّزاً اللّمْف المحيطي والسّقالة الدهليزية scala vestibuli والسّقالة الطبليّة s.tympani (الشكل 4.16 ب و ج). وهنا تنفصل القناة القوقعية عن السّقالة الدهليزية بالغشاء الدهليزي وعن السّقالة الطبليّة بالغشاء القاعدي (الشكل 4.16 ج). ويبقى الجدار الوحشي للقناة القوقعية متصلاً بالغضروف المحيط بالرباط الحلزوني spiral ligament، بينما تكون زاويته

الوسطائية موصولة ومدعومة جزئياً باستطالة غضروفية طويلة ومدعومة بها وهي عماد الشفة
modiolus وهي المحور المستقبلي للقوقعة العظمية (الشكل 6.14 ب).



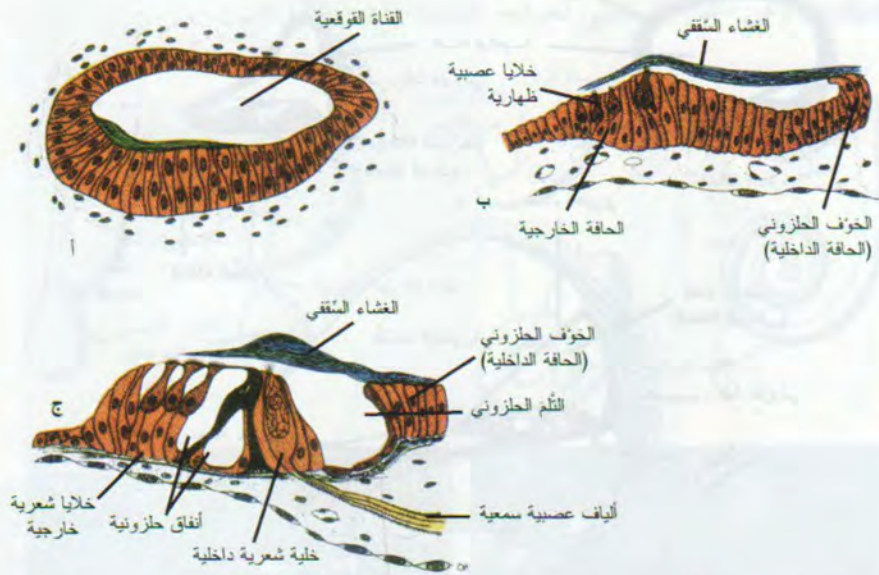
الشكل 3.16: آ وب. نماء الكيسة السَّمْعِيَّة ويظهر الجزء القريب الظهري مع قناة اللف الباطن والجزء الكيسي البطناني. ج إلى هـ. القناة القوقعية في الأسابيع 6, 7, 8 على التوالي. لاحظ تشكّل القناة الاتحادية والقناة القريبة الكيسية. و وكذلك ز. صور مجهرية إلكترونية تفريسية لأجنة فئران تُظهر مراحل مشابهة من نماء الكيسة السمعية الموجودة في آ وب. رؤوس الأسهم. قناة اللف الباطن، S الكيس، السهم الصغير. فتحة النفق الهلالي، U القريبة. G تُظهر كذلك المراحل البدئية لتشكّل القناة القوقعية (السهم الكبير).



الشكل 4.16: نماء السقالة الطبلية والسقالة الدهليزية آ. القناة القوقعية محاطة بصفيحة غضروفية. ب. تظهر خلال الأسبوع العاشر حويصلات كبيرة في الصفيحة الغضروفية. ج. القناة القوقعية (السقالة الوسطى) مفصولة عن السقالة الطبلية والسقالة الدهليزية بالغشائين القاعدي والدّهليزي، على التوالي. لاحظ الألياف العصبية السمعية والعقدة الحلزونية (القوقعية).

تكون الخلايا الظهارية للقناة القوقعية متماثلة في البداية. (الشكل 4.16أ). ومع استمرار النمء، تُشكّل حَرَفَيْن هما: الحَرَفُ الدّاخلي inner ridge وهو الحَوَافِ الحلزوني spiral limbus مستقبلاً والحرف الخارجي (الشكل 4.16ب). يُشكّل الحرف الخارجي سطراً واحداً من الخلايا المشعرة الداخلية وثلاثة سطور أو أربعة من الخلايا المشعرة الخارجية، وهي الخلايا الحسية في الجهاز السمعي (الشكل 5.16)، وتكون مغطاة بالغشاء السقفي tectorial membrane، وهو مادة هلامية لبيّفة fibrillar مرتكزة إلى الحَوَافِ الحلزوني الذي يستقر بذروته على الخلايا المشعرة (الشكل 5.16) تُشكّل الخلايا الحسية مع الغشاء السقفي عضو كورتسي، تُنقل الدفّعات التي يستقبلها هذا العضو إلى العقدة الحلزونية ثم إلى الجهاز العصبي بواسطة الألياف السمعية للعصب القحفي الثامن VIII (الشكلان 4.16

و(5.16).

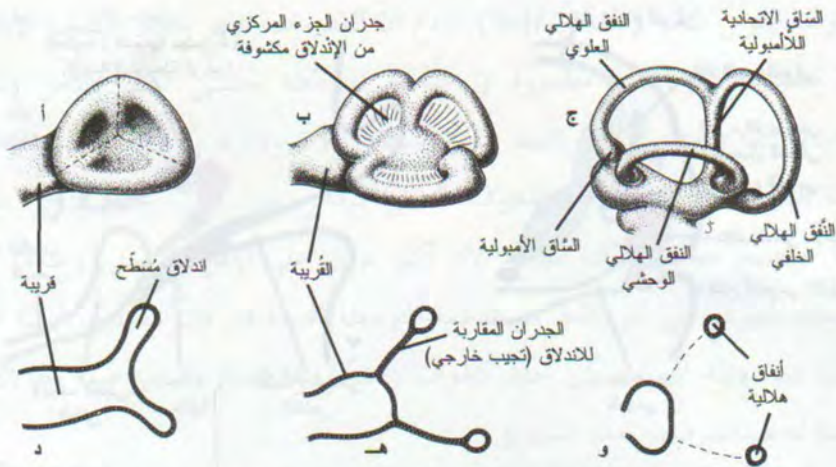


الشكل 5.16: نماء عضو كورتسي آ. (10) أسابيع ب. (5) شهور تقريباً. ج. وليد ناضج Full - term infant لاحظ ظهور الأنفاق الحلزونية في عضو كورتسي.

القريبة والأنفاق الهلالية UTRICLE AND SEMICIRCULAR CANALS

تظهر الأنفاق الهلالية خلال الأسبوع السادس من النماء، على شكل جيوب خارجية مسطحة في الجزء القُرْبِي من الحويصل السمعي (الشكل 6.16 أ و ب) وتتقارب في النهاية الأجزاء المركزية لجدران هذه الجيوب الخارجية واحدة إلى الأخرى (الشكل 6.16 ج و د) وتختفي، وتنشأ بذلك ثلاثة أنفاق هلالية (الشكل 6.16) وانظر كذلك الشكل (8.16). تتوسع إحدى النهايتين من كل نفق لتُشكِّل السَّاق الأَمْبُولِيَّة، أمَّا الأخرى فلا تتوسَّع (لا تُعرَّض)، وهي السَّاق اللامْبُولِيَّة (الشكل 6.16). وتندمج اثنتان من النمط الأخير معاً، ولكن تدخل خمسة سيقان فقط إلى القريبة، ثلاثة منها بأمبولة و اثنتان بدون أمبولة. تشكِّل الخلايا في الأمبولة عُرفاً هو العرف الأَمْبُولِي الذي يحتوي خلايا حسية للحفاظ على التوازن. تنامي نواحي حسية مشابهة، هي البقع السَّمْعِيَّة في جدران القريبة والكيس،

وتُحمَل الدفعات المتولّدة في الخلايا الحسيّة للأعراف والبقع، نتيجة تغيّر وضعية الجسم إلى الدماغ بواسطة الألياف الدهليزية من العصب القحفي VIII.



الشكل 6.16: نماء الأنفاق الهلالية، آ. (5) أسابيع ج. (6) أسابيع، هـ. (8) أسابيع، ب ود وو تقارب، التحام، واختفاء، على التوالي، الأجزاء المركزية لجدران الجيوب الخارجية الهلالية، لاحظ الأمبولات في الأنفاق الهلالية.

تفصل مجموعة صغيرة من الخلايا خلال تشكُّل الحويصلة السَّمية، عن جداره وتشكُّل العقدة السَّمية التوازنية (الشكل 2.16 ج). وتشتق الخلايا الأخرى في هذه العقدة من العرف العصبي. تنشطر العقدة فيما بعد إلى جزء قوقعي وجزء دهليزي، يُعصَّبان الخلايا الحسية لعضو كورتسي، وخلايا الكُيس والقُربة والأنفاق الهلالية، على التوالي.

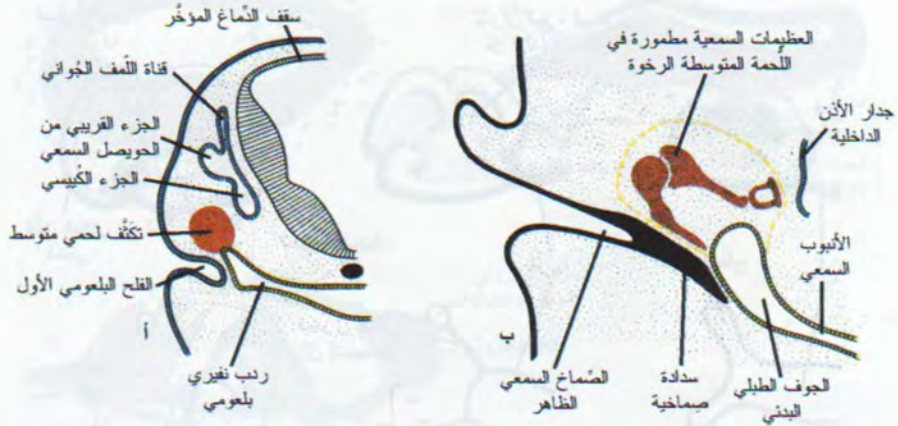
الأذن الوسطى Middle Ear

الجَوْفُ الطَّبْلِيّ والأَنْبُوبُ السَّمْعِيّ (النفير)

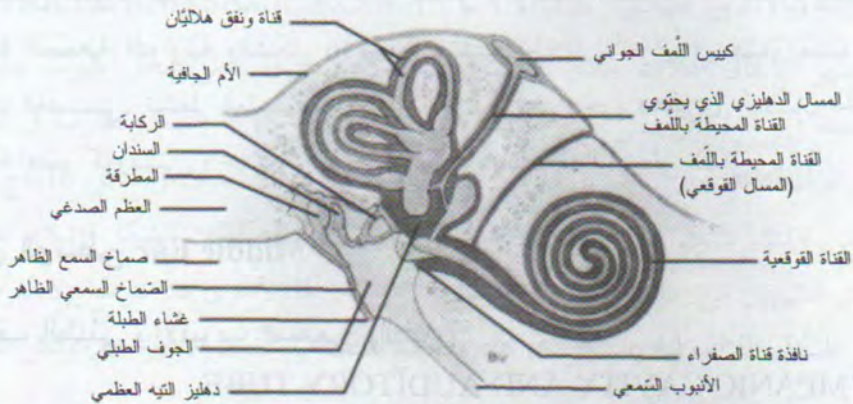
TYMPANIC CAVITY AND AUDITORY TUBE

الجوف الطبلي، الذي ينشأ في الأديم الباطن، يشتق من الجيبة البلعومية الأولى (الاشكال 2.16 و 7.16). تتمدد هذه الجيبة في اتجاه وحشي وتصبح على تماس مع أرضية الفلح البلعومي الأول. يعرض الجزء القاصي من الجيبة، أي الرّدب التقيري الطبلي، ويُعطى المنشأ للجوف

الطَّبْلِي الأولي، ويبقى الجزء الدَّانسي ضيقاً ويشكّل التّغير الشكّلات 7.16 ب و 8.16). ويتواصل الجوف الطَّبْلِي عبره مع البلعوم الأنفي.



الشكل 7.16: أ. مقطع مستعرض عبر جنين 7-7 أسابيع في ناحية الدّماغ المؤخّر، يظهر الرّنّب النفيري الطّبلي، والفلج البلعومي الأوّل، وتكثّف لحمي متوسّط هو بداية غماء العظيّمات. ب. أذن وسطي تظهر الطلائع الغضروفية للعظيّمات السّمْعيّة. يشير الخط الأصفر الرّقيق في اللحميّة المتوسّطة لتوسّع مستقبل للجوف الطّبلي البدائي. لاحظ السدادة الصمّاخية الممتدة من الصّمّاخ السّمْعي البدائي إلى الجوف الطّبلي.



الشكل 8.16: أذن تظهر الصّمّاخ السّمْعي الظّاهر، والأذن الوسطى مع عظيماتها، والأذن الباطنة.

العُظَيَّات OSSICLES

يشتق السندان والمطرقة من غضروف القوس البلعومية الأولى. ويشتق الركاب من غضروف القوس الثانية (الشكل 9.16آ). ومع أنَّ العظيَّات تظهر خلال النصف الأول من الحياة الجنينية، فإنَّها تبقى مطمورة في اللحمية المتوسطة حتى الشهر الثامن (الشكل 9.16ب) بينما يذوب النسيج المحيط بها (الأشكال 7.16 و 8.16 و 9.16ب) وعندئذ تتمدد البطانة الظهارية الأديمية الباطنة للجوف الطبلي البدائي على طول الجدار للحيز المتنامي حديثاً، ويصبح حجم الجوف الطبلي الآن أكبر بمرتين على الأقل مما سبق، وعندما تُصبح العظيَّات مُجرّدة على نحو كامل من اللحمية المتوسطة المحيطة بها، فإنَّ الظهارة الأديمية الباطنة تُوصلها فيما يشبه المساريق إلى جدار الجوف (الشكل 9.16ب) وتتنامي فيما بعد الأربطة الداعمة للعظيَّات ضمن هذه المساريق.



الشكل 9.16: آ. مشتقات أول الأقواس البلعومية الثلاثة، لاحظ السندان والمطرقة على الذروة الظهارية للقوس الأولى والركاب على القوس الثانية. **ب.** تُظهر الأذن الوسطى رأس المطرقة بتماس الطبلة. سيتوطد الركاب بتماس الغشاء على النافذة البيضية، يرتبط جدار الجوف الطبلي مع الظهارة الإديمية الباطنة.

لما كانت المطرقة مشتقة من القوس البلعومية الأولى، فإن عضلتها، أي العضلة الموترة لغشاء الطبل، مُعَصَّبة بالفرع الفكي السفلي من **العصب الثلاثي التوائم** وتُعَصَّب العضلة الركابية المرتكزة إلى الركاب **بالعصب الوجهي**، أي عصب القوس البلعومي الثانية.

يتوسّع الجوف الطّلي ظهرياً في الحياة الجنينية المتأخرة، بتشكّل الفجوات في النسيج المحيط ليتشكّل الغار الطّلي. بعد الولادة: تغزو ظهارة الجوف الطّلي عظم النّاتئ الحشائي المتنامي، وتشكّل الأكياس الهوائية المبطنّة بالظهارة (تكوّن الحجيرات الهوائية). تُصبح الأكياس الهوائية فيما بعد، على تماس مع الغار والجوف الطّلي. إنّ انتشار الالتهابات من الأذن الوسطى إلى الغار والخلايا الحشائية الهوائية مضاعفة شائعة لعداوى الأذن الوسطى.

الأذن الظاهرة External Ear

الصّماخ السّمعي الظّاهر EXTERNAL AUDITORY MEATUS

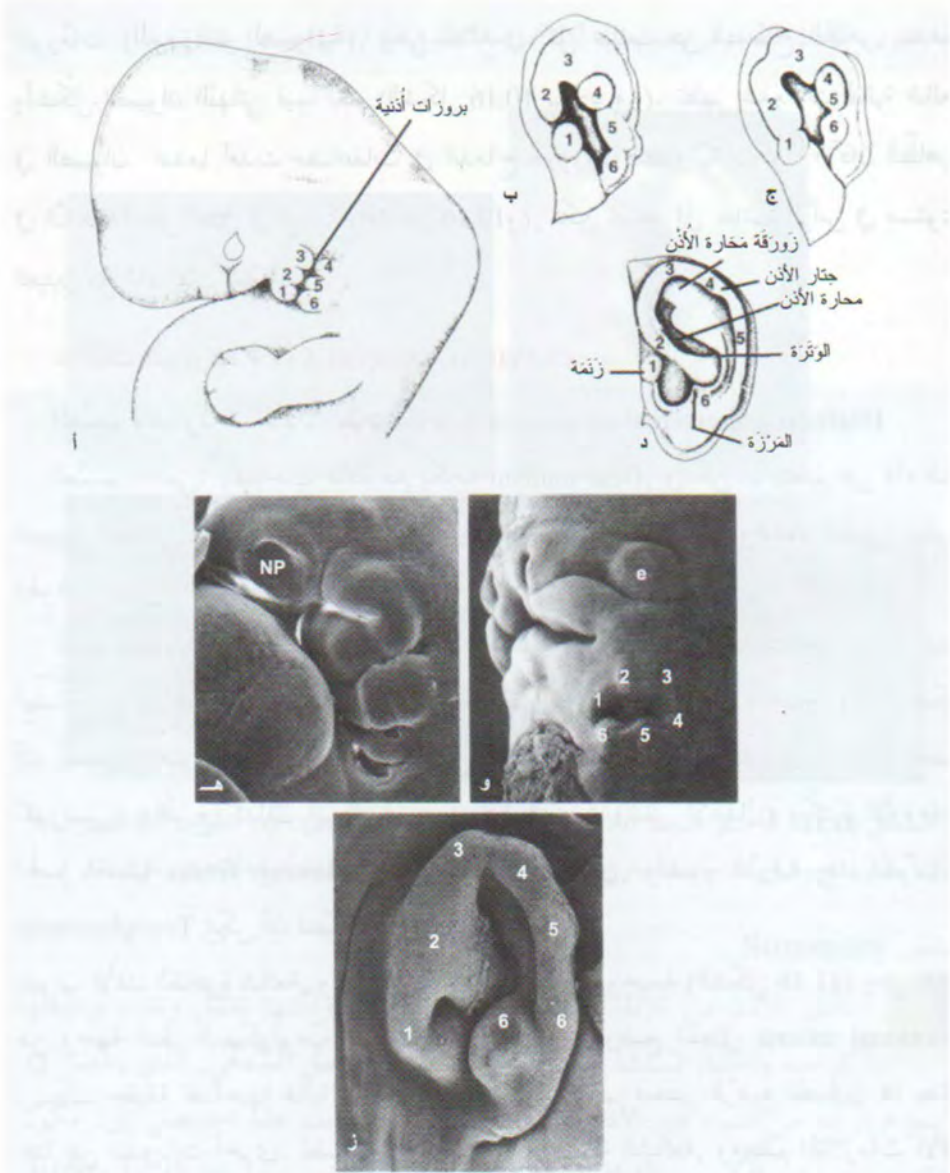
يتنامى الصّماخ السّمعي الظاهر من الجزء الظهري للفلح البلعومي الأوّل (الشكل 7.16). تتكاثر الخلايا الظهارية في قعر الصّماخ، في بداية الشهر الثالث، مُشكّلةً صفيحةً ظهارية صلبة هي السدادة الصّماخية (الشكل 7.16 ب)، تذوب هذه السدادة في الشهر السابع، وتشارك البطانة الظهارية لأرضيّة الصّماخ في تشكيل غشاء الطّبل النهائي. تبقى السدادة الصّماخية حتى الولادة أحياناً، ولذا يحدث صَمَم خلقي.

الطّبلَة أو الغشاء الطّلي EARDRUM OR TYMPANIC MEMBRANE

يتألّف غشاء الطّبل من: (آ) بطانة ظهارية أديمية ظاهرة في قعر الصّماخ السّمعي. (ب) بطانة ظهارية أديمية باطنة للجوف الطّلي. (ج) طبقة وسطانية من نسيج ضام (الشكل 9.16 ب) يُشكّل الطبقة الليفيّة. يتركز الجزء الأكبر من غشاء الطّبل بقوة إلى مقبض المطرقة (الشكلان 8.16 و 9.16 ب) ويشكّل الجزء المتبقي الفاصل بين الصّماخ السّمعي الظّاهر والجوف الطّلي.

صيوان الأذن AURICLE

يتنامى صيوان الأذن من ستّة تكاثرات لحمية متوسّطة عند النهايات الظهريّة للأقواس البلعومية الأولى والثانية، وتحيط بالفلح البلعومي الأوّل (الشكلان 10.16 آ وهـ) إن هذه



الشكل 10.16: آ. منظر جانبي لرأس جنين يظهر ستة بروزات صيوانية تحيط بالنهاية الظهرانية للفلح البلعومي الأول ب إلى د. الاندماج والنماء المتتالي للبروزات لتصبح الصيوان النهائي. هـ. البروزات الصيوانية الستة من القوسين البلعوميين الأول والثاني. H القلب. NP لوحاء أذنية. و. تصبح البروزات أكثر تحديداً. لاحظ موضع الأذنين بالنسبة للفم والعينين (e). ز. الأذن الظاهرة تامة تقريباً. غو الفك السفلي وناحية العنق يضع الأذنين في وضعهما الدائم.

التورمات (البروزات الصيوانية)، وهي ثلاثة في كل جانب من الصمّاخ الظاهر، تندمج وتُشكّل الصيوان التّهائي فيما بعد (الشكل 10.16 ب-د وز). تظهر شذوذات نمائية شائعة في الصيوان. عندما تحدث مضاعفات في اندماج البروزات الصيوانية، تكون الأذان الظاهرة في الناحية أسفل العنق في البداية (الشكل 10.16 و)، لكن تصعد إلى جانب الرأس في مستوى العينين مع نماء الفك السفلي.

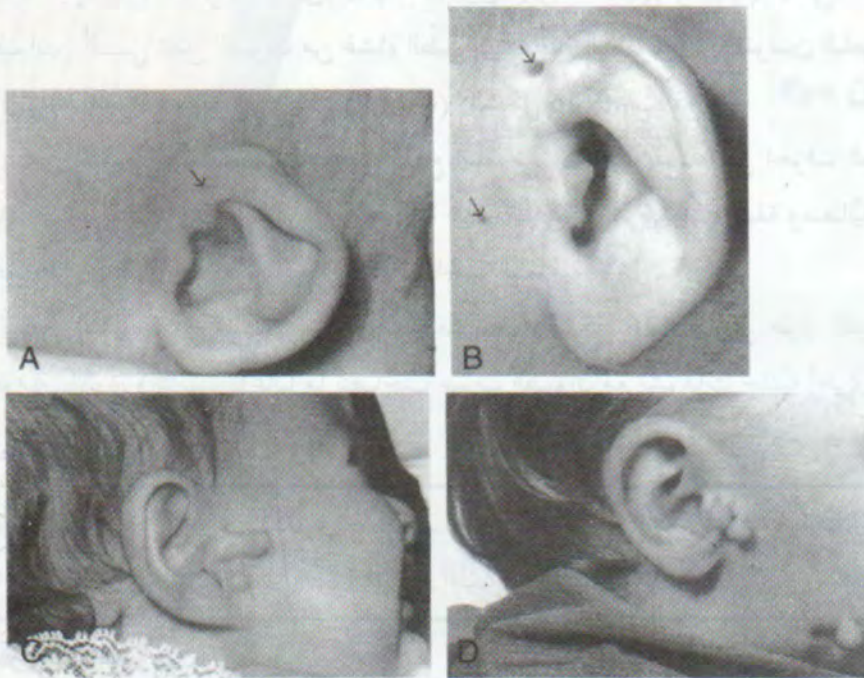
علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

الصّم وشذوذات الأذن الظاهرة Deafness and external ear abnormalities
الصّم الخلقي: يتصاحب عادة مع بكامة Deaf-mutism، ويمكن أن ينجم عن نماء شاذ للتهين الغشائي والعظمي أو بسبب تشوهات العظيمات السمعية وغشاء الطبل. يكون الجوف الطبلي والصمّاخ الظاهر غائبين في الحالات الوحيدة.
تنجم معظم أشكال الصّم الخلقي عن عوامل وراثية، ولكن ربّما تتداخل عوامل بيئية أيضاً مع النمء السوي للأذن الباطنة والوسطى ففيروس الحصبة الألمانية (الحميراء) الذي يمكن أن يُصيب الجنين في الأسبوع السابع أو الثامن، يمكن أن يسبب أذى وخيماً لعضو كورتسي، واقتراح كذلك أنّ التهاب سنجابية النخاع (شلل الأطفال) وكثرة الأرومات الحمر الجنينية erythroblastosis fetalis، والداء السكري، وقصور الدرقية وداء المقوسات Toxoplasmosis يمكن أن تسبب صمماً خلقياً.

عيوب الأذن الظاهرة شائعة، وتتضمن شذوذات بسيطة ووخيمة (الشكل 11.16) وهي هامة من وجهة النظر السيكولوجية النفسية ولما تُسببه من رضح انفعالي emotional trauma وبسبب حقيقة تصاحبها غالباً بتشوهات أخرى. لذا يجب فحص الرضع المصابين بها بعناية بحثاً عن شذوذات أخرى. تضم جميع المتلازمات الصبغية الشائعة، ومعظم المتلازمات الأقل شيوعاً، شذوذات أذنية كأحد مميّزاتها.

الطفّوات والزوائد الجلدية أمام صيوان الأذن Priauricular appendages and pits هي انخفاضات جلدية ضحلة وسليلات جلدية على التوالي، أمام الأذن، يمكن أن تشير الطفّوات لنماء شاذ للبروزات الصيوانية، بينما يمكن أن تكون الزوائد بسبب بروزات إضافية، ومثل

بقية عيوب الأذن الظاهرة، يتصاحب كلاهما مع تشوهات أخرى.



الشكل 11.16: آ. صغر صيوان الأذن مع طغوة أمام الصيوان (السهام). ب. طغوات أمام الصيوان (الأسهم). ج ود زوائد جلدية أمام الصيوان (سليلات جلدية) لاحظ الموضع المنخفض للزائدة في د.

ملخص Summary

تتألف الأذن من ثلاثة أجزاء لها مناشئ مختلفة، ولكنها تعمل وتقوم بوظيفتها كوحدة واحدة، تنشأ الأذن الباطنة من الخويصل السمعي، الذي ينفصل في الأسبوع الرابع من النماء عن الأديم الظاهر السطحي، وينقسم هذا الخويصل إلى: مُكوّن بطناني ينشأ عنه الكيس والقناة القوقعية، ومُكوّن ظهرائي ينشأ عنه القريبة والأنفاق الهلالية وقناة اللّمف الباطن (الأشكال 3.16 و 6.16 و 8.16)، هذه البنى الظهارية التي تشكّلت تُعرف بمجموعها باسم التّيه الغشائي. باستثناء القناة القوقعية التي تشكّل عضو كورتي، فإن جميع البنى المشتقة من التّيه الغشائي تشارك في عملية التوازن.

تُبطّن الأذن الوسطى، المؤلفة من الجوف الطبلي والتفير، بظهارة من منشأ أدمي باطن ومشتقة من الجببة البلعومية الأولى. يمتد التفير بين الجوف الطبلي والبلعوم الأنفي. تشتق العظيّمات، التي تنقل الصوت من غشاء الطبل إلى النافذة البيضوية، من القوسين البلعوميين الأوّل (المطرقة والسندان) والثاني (الركاب) (الشكل 9.16).

يتنامى الصّماخ السّميّ الظاهر من الفلح البلعومي الأوّل، ويفصله عن الجوف الطبلي غشاء الطبل. يتألف غشاء الطبل من (آ) بطانة ظهارية أدمية ظاهرة. (ب) طبقة وسطانية من اللحمية المتوسطة، (ج) وبطانة أدمية باطنة من الجببة البلعومية الأولى.

يتنامى الصيوان من ستّ بروزات لحمية متوسطة (الشكل 10.16) على طول القوسين البلعوميين الأوّل والثاني. غالباً ما تتصاحب عيوب الصيوان مع تشوهات خلقية أخرى.

مشاكل للحل

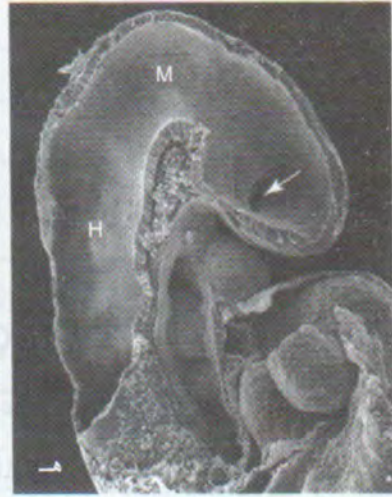
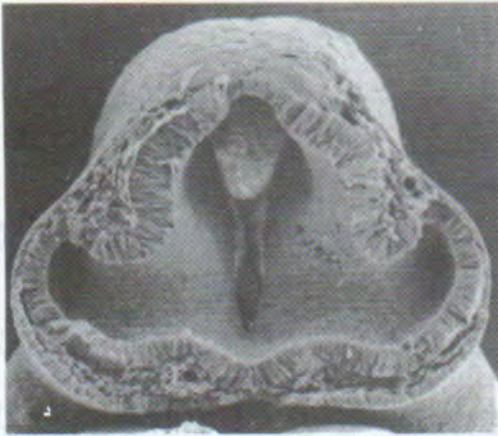
1. ولید لديه صغر صيوان الأذن في الجانبين. هل عليك البحث عن تشوهات أخرى؟ ما المجموعة الخلوية التي يمكن أن تُكتنف في المنشأ الجنيني لهذا العيب؟

قراءات مقترحة

- Ars B: Organogenesis of the middle ear structures. *J. Laryngol Otol* 103:16, 1989.
- Fritsch B, Beisel KW: Evolution of the nervous system: evolution and development of the vertebrate ear. *Brain Res Bull* 55:711, 2001.
- McPhee JR, Van De Water TR: Epithelial mesenchymal tissue interactions guiding otic capsule formation: the role of the otocyst. *J Embryol Exp Morphol* 97:1, 1986.
- Michaels L: Evolution of the epidermoid formation and its role in the development of the middle ear and tympanic membrane during the first trimester. *J Otolaryngol* 17:22, 1988.
- Michaels L, Soucek S: Auditory epithelial migration on the human tympanic membrane: 2. The existence of two discrete migratory pathways and their embryological correlates. *Am J Anat* 189:189, 1990.
- O'Rahilly R: The early development of the otic vesicle in staged human embryos. *J Embryol Exp Morphol* 11:741, 1963.

القُدَيْح البصري والحويصة العدسية Optic Cup and Lens Vesicle

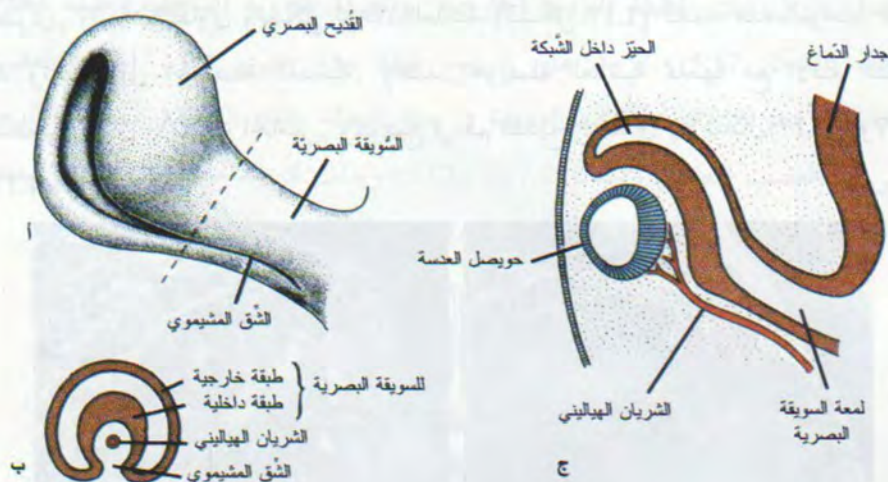
تظهر العين المتنامية في اليوم (22) من عمر الجنين على شكل زوج من الأتلام الضحلة على جانبي الدماغ المقدم (الشكل 1.17). مع انغلاق الأنبوب العصبي، تشكّل هذه الأتلام جيّباتٍ خارجية من الدماغ الأمامي، هي الحويصلات البصريّة. تصبح هذه الحويصلات على تماس مع الأديم الظاهر السطحي فيما بعد وتحرّض حدوث تبدّلات ضرورية في الأديم الظاهر لتشكّل العدسة. (الشكل 1.17). وبعد فترة قصيرة من ذلك يبدأ الحويصل البصري بالإنغماد ويشكّل قديحاً بصرياً مزدوج الجدار (الشكلان 1.17 و 2.17أ). يفصل بين الطبقتين الدّاخلية والخارجية من هذا القديح في البداية لمعة هي الحيّر داخل الشبكية (الشكل 2.17 ب انظر كذلك الشكل) 4.17، لكن تختفي هذه اللّمعة بعد فترة قصيرة وتتقارب الطبقتان واحدة إلى الأخرى (انظر الشكل 4.17). لا يقتصر الإنغماد على الجزء المركزي من القديح، لكن



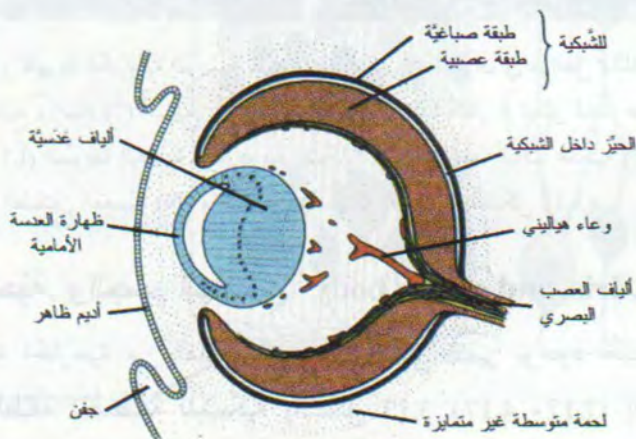
الشكل 1.17: أ. مقطع مستعرض عبر الدماغ المقدم لجنين بعمر 22 يوم (14 جسيده تقريباً) يظهر الأتلانم البصري. **ب.** مقطع مستعرض عبر الدماغ المقدم لجنين بعمر (4) أسابيع يُظهر الحويصلات البصرية على تماس مع الأديم الظاهر السطحي. لاحظ الثخانة البسيطة في الأديم الظاهر (لوحاء العدسة). **ج.** مقطع مستعرض عبر الدماغ الأمامي لجنين (5) مم يظهر انغماد الحويصل البصري ولوحاء العدسة **د.** صورة مجهرية إلكترونية تفريسية تظهر منظرًا جبهياً (أمامياً) لجنين فأر في مرحلة مشابهة لتلك المشاهددة في **ب.** **هـ.** صورة مجهرية إلكترونية تفريسية لجنين فأر أثناء تشكّل الحويصل البصري. الجنين وقد قطع سهمياً لإظهار باطن الحويصلات الدماغية والجيبات الخارجية للحويصل البصري (السهم) من الدماغ المقدم. **H** الدماغ المؤخر **M** الدماغ المتوسط.

ينغمد أيضاً جزء من السطح السفلي (الشكل 2.17آ) ليتشكّل شق المشيمية choroids fissure. يسمح تشكّل هذا الشق لشريان الزجاجية بالوصول إلى الغرفة الأمامية للعين (الشكلان 3.17 و 4.17 وانظر كذلك الشكل 8.17). وتندمج خلال الأسبوع السابع حواف

شق المشيمية، ويصبح فم القديح البصري فتحة مدوّرة، هي الخدقة المستقبلية.

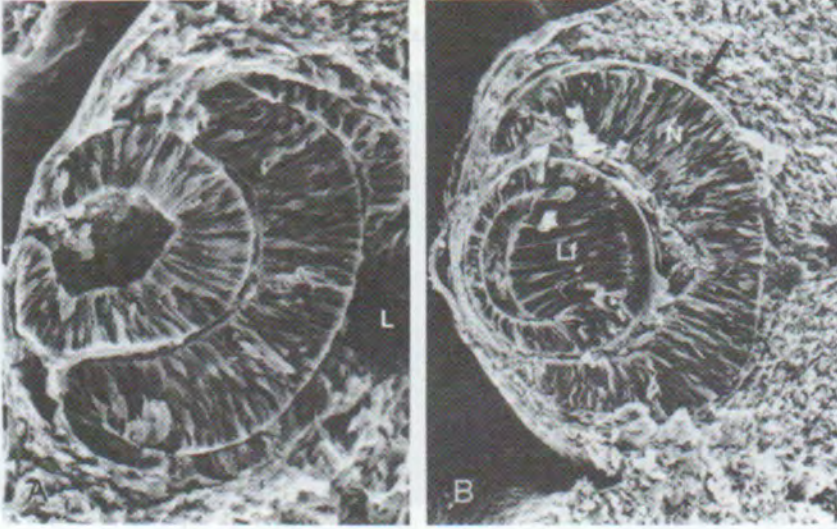


الشكل 2.17: أ. منظر بطنانسي جانبي للقديح البصري والسويقة البصرية لجنين بعمر 6 أسابيع. شقّ المشيمية على السطح الباطن للسويقة البصرية يستدقّ تدريجياً. ب. مقطع مستعرض عبر السويقة البصرية كما هي في آ يظهر شريان الزجاجية في شقّ المشيمية. ج. مقطع عبر الحويصلة العدسية، والقديح البصري، والسويقة البصرية، في مستوى شقّ المشيمية.



الشكل 3.17: مقطع عبر العين لجنين (7) أسابيع. منشّم العين مُسجّى (منظّم) تماماً ضمن اللحمية المتوسطة، تتقارب ألياف الشبكية العصبية باتجاه العصب البصري.

تبدأ خلايا الأديم الظاهر السطحي في خلال هذه الأحداث، بالتماس البدئي مع الحويصل البصري، وتبدأ بالتطاول وتشكل لوحاء العدسة (الشكل 1.17) تنغمد هذه اللوحاء، فيما بعد وتتطور إلى الحويصلة العدسية. وتفقد الحويصلة العدسية تماسها مع الأديم الظاهر السطحي خلال الأسبوع الخامس، وتتوضع في فم القديح البصري (الأشكال 2.17 ج و 3.17 و 4.17).

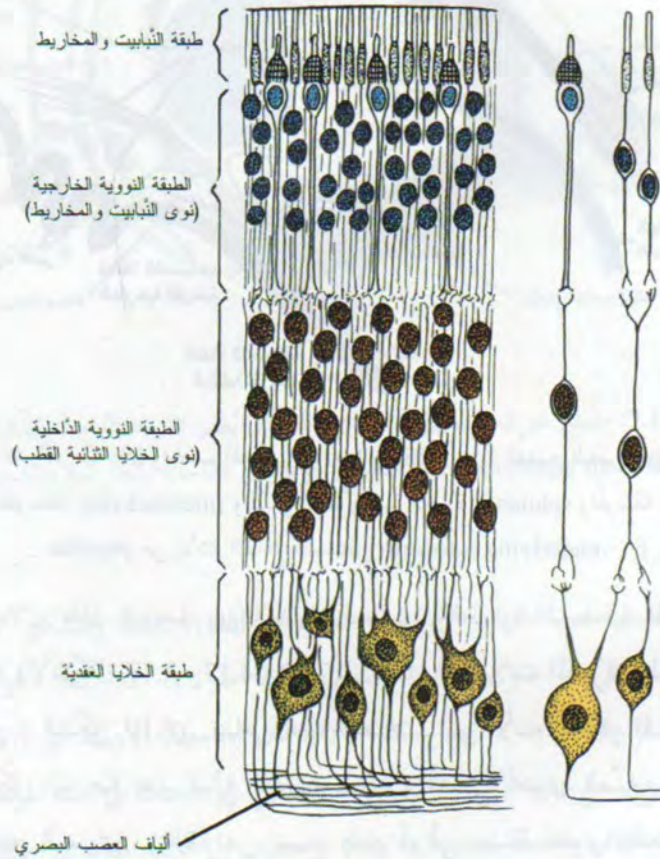


الشكل 4.17: صور مجهرية إلكترونية تفريسية لمقاطع عبر عيون أجنة فتران في مراحل مماثلة لـ (آ). جنين بشري (6) أسابيع و(ب) (7) أسابيع. آ. الحويصلة العدسية المتشكلة، لم تنغلق تماماً: طبقتا القديح البصري، ولعة (L) السويقة البصرية. (قارن مع الشكل 2.17 ج). ب. ألياف عدسية (Lf) وتشكل الطبقتين العصبية (N) والمصطبغة (السهم) (قارن مع الشكل 3.17).

الشبكية، القرنية، والجسم الهدبي Retina, Iris, and ciliary body

تعرف الطبقة الخارجية من القديح البصري والتي تتميز بوجود حُبيبات مُصطبغة صغيرة، باسم الطبقة المصطبغة للشبكية (الشكل 3.17 و 4.17 و 7.17) إنَّ نماء الطبقة الداخلية (العصبية) من القديح البصري أكثر تعقيداً. إنَّ الأحماض الأربعة الخلفية، أي الجزء البصري للشبكية، تحتوي خلايا محاذية للحيز داخل الشبكية (الشكل 3.17) تتمايز إلى عناصر مستقبلية للضوء. هي النَّبَايت والمخاريط (الشكل 5.17) وجوار هذه الطبقة المستقبلية

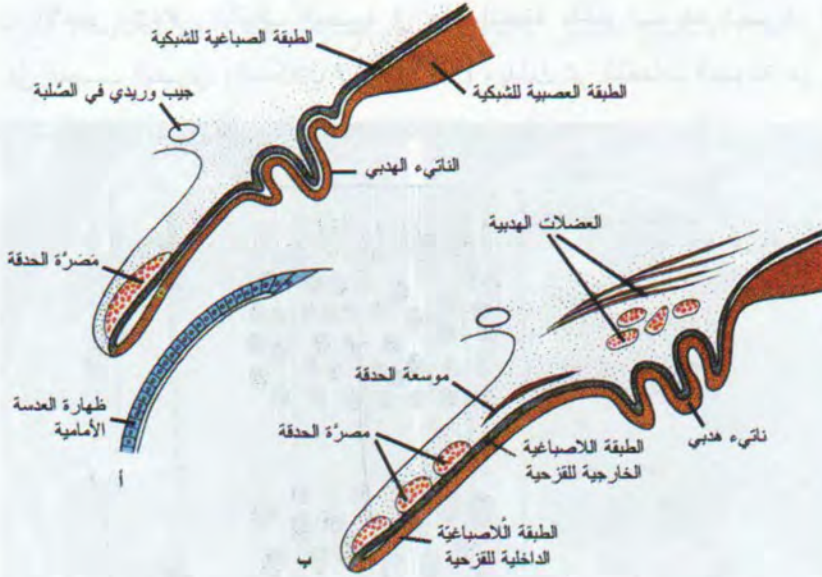
للضوء توجد الطبقة الرَدائِيَّة، والتي، كما في الدماغ، تُعطي المنشأ للعصبونات والخلايا الداعمة، بما في ذلك الطبقة النووية الخارجية، والطبقة النووية الداخلية وطبقة الخلايا العقدية (الشكل 5.17). توجد على السطح طبقة ليفية تحتوي محاور الخلايا العصبية للطبقات الأعمق، تتلاقى الألياف العصبية في هذه المنطقة باتجاه السويقة البصرية، التي تنامي إلى العصب البصري (الشكلان 3.17 و 5.17) وبذلك تمر الدُفعات الضوئية عبر معظم طبقات الشبكية قبل أن تصل إلى التبايت Rods والمخاريط.



الشكل 5.17: الطبقات المختلفة لجزء الشبكية البصري عند جنين بعمر (25) أسبوع تقريباً.

إنَّ الخُمس الأمامي من الطبقة الداخلية، أي الجزء الأعمى للشبكية، يبقى بشخانة طبقة

خلوية واحدة، وينقسم فيما بعد إلى الجزء القزحوي للشبكية الذي يشكل الطبقة الدّاخلية للقزحية، والجزء الهدبي للشبكية الذي يشارك في تشكيل الجسم الهدبي (الشكلان 6.17 و 7.17).

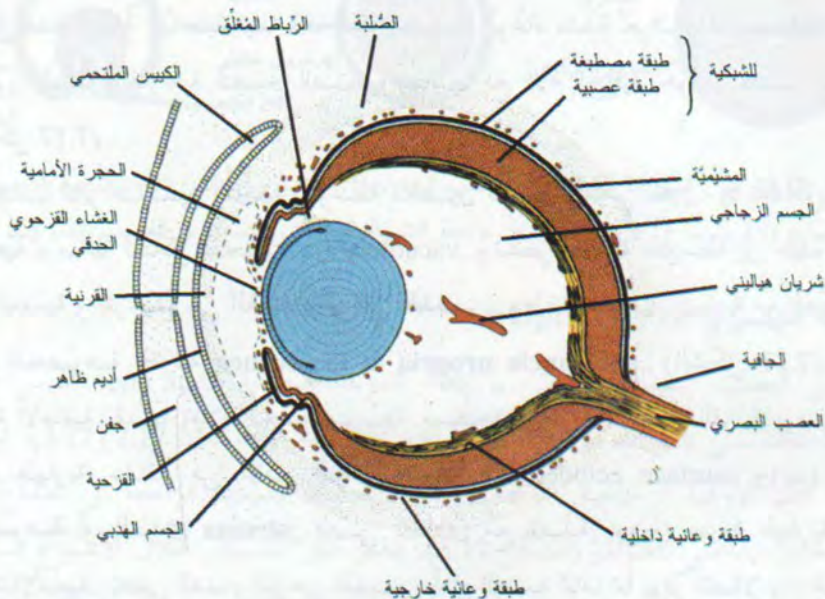


الشكل 6.17: نماء القزحية iris والجسم الهدبي ciliary body. حافة القُدح البصري optic cup وهو مغطى باللحمة المتوسطة mesenchyme، والتي تتطور فيها المصرة sphincter والموسعة للحذقة dilator pupillae من الأديم الظاهر المستبطن underlying ectoderm.

و تمتلئ خلال ذلك الناحية بين القديح البصري والظهارة السطحية المغطاة، بلحمة متوسطة رخوة (الأشكال 3.17 و 4.17 و 7.17) تتشكل العضلات المصرة والموسعة للحذقة في هذا النسيج (الشكل 6.17)، تنامي هذه العضلات من الأديم الظاهر المستبطن للقديح البصري. تتشكل القزحية عند البالغ بالطبقة الظاهرة التي تحتوي الصبّاغ، والطبقة غير المصطبغة للقديح البصري، وطبقة من نسيج ضام موعى بشدة تحتوي العضلات الحذقية (الشكل 6.17).

يمكن تمييز الجزء الهدبي للشبكية بسهولة بطياته الواضحة (الأشكال 6.17 ب و 7.17). يُغطى خارجياً بطبقة من اللحمة المتوسطة التي تُشكل العضلة الهدبية، ويتصل في الدّاخل

إلى العدسة بوساطة شبكة من الألياف المرنة، هي الرباط المعلق أو التُّطِيقَة (الشكل 7.17) يبدل تقلص العضلة الهدبية تؤثر الرباط ويضبط بانحناء العدسة.



الشكل 7.17: مقطع عبر العين لجنين بعمر (15) أسبوعاً يُظهر الغرفة الأمامية والغشاء القزحي الهدبي iridopupillary membrane، والطبقتين الوعائيتين الداخلية والخارجية والمشيمية، والصلبة.

العدسة Lens

بعد فترة قصيرة من تشكّل الحويصلة العدسية lens vesicle (الشكل 2.17 ج)، تبدأ خلايا الجدار الخلفي بالتطاول أمامياً وتُشكّل أليافاً طولانية تملأ لمعة الحويصلة تدريجياً (الشكلان 3.17 و 4.17 ب). تصل هذه الألياف العدسية الأولية إلى الجدار الأمامي للحويصلة العدسية، مع نهاية الأسبوع السابع، ولا ينتهي نمو العدسة في هذه المرحلة، وفي جميع الأحوال تضاف ألياف عدسية جديدة (ثانوية) باستمرار إلى اللب المركزي central core.

المشيمية، والصلبة والقرنية Choroid, Sclera and Cornea

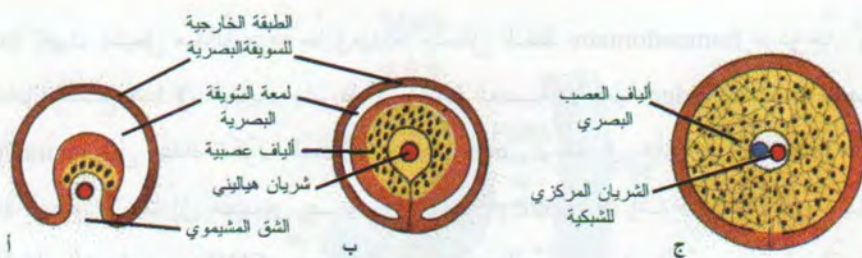
يُحاط منثَم العين تماماً eye primordium بلحمة متوسطة رخوة loose mesenchyme

في نهاية الأسبوع الخامس، (الشكل 3.17) وسرعان ما يتمايز هذا النسيج إلى طبقة داخلية تُقارن بالأم الحنون pia mater للدماغ، وطبقة خارجية تُقارن بالأم الجافية dura mater. تُشكّل هذه الطبقة الداخلية فيما بعد طبقةً مصطبغةً مُوعاةً بشدة تُعرف بالمشيمية choroid، وتتطور الطبقة الخارجية لتُصبح الصلبة وتتمادى مع الأم الجافية حول العصب البصري (الشكل 7.17).

يختلف تمايز طبقتي اللحمية المتوسطة المغطيتين للوجه الأمامي للعين. إذ تتشكل الغرفة الأمامية بوساطة تشكّل الفجوات vacuolization، وتشطّر اللحمية المتوسطة إلى طبقة داخلية أمام العدسة والقزحية، هي الغشاء القزحي الهدبي، وطبقة خارجية متمادية مع الصلبة هي المادة المخصوصة للقرنية substantia propria of the cornea. (الشكل 7.17). تُبطّن الغرفة الأمامية نفسها بخلايا لحمية متوسطة مسطحة، وبذلك تتشكل القرنية بوساطة (أ) طبقة ظهارية مشتقة من الأديم الظاهر السطحي surface ectoderm، و(ب) بالمادة المخصوصة أو السدى stroma، التي تتمادى مع الصلبة، و(ج) بطبقة ظهارية تجاور الغرفة الأمامية. يختفي الغشاء القزحي الهدبي أمام العدسة تماماً مما يوفر اتصالاً بين غرفتي العين الأمامية والخلفية.

الجسم الزجاجي Vitreous Body

لا تحيط اللحمية المتوسطة بمنشم العين من الخارج فقط بل تغزو داخل القديح البصري عن طريق شق المشيمية choroid fissure. وهنا تشكل الأوعية الزجاجية hyaloid vessels، التي تروي العدسة في أثناء الحياة داخل الرحم وتُشكّل الطبقة الوعائية على السطح الباطن للشبكية retina (الشكل 7.17) وتشكّل بالإضافة لذلك شبكة دقيقة delicate network من الألياف بين العدسة والشبكية. وتمتلئ الأحياز الخلالية interstitial spaces لهذه الشبكة فيما بعد بمادة هلامية gelatinous شفافة، تشكّل الجسم الزجاجي vitreous body (الشكل 7.17). تنسدّ الأوعية الزجاجية في هذه الناحية وتختفي أثناء الحياة الجنينية، تاركة خلفها نفق الزجاجية hyaloid canal.



الشكل 8.17: تحول السويقة البصرية إلى العصب البصري آ. الأسبوع السادس (9 مم). ب. الأسبوع السابع (15 مم). ج. الأسبوع التاسع. لاحظ الشريان المركزي للشبكية في العصب البصري.

العصب البصري Optic Nerve

يتصل العصب البصري بالدماغ بواسطة السويقة البصرية optic stalk التي على سطحها البطناني ventral surface تَلَمَّ هو شقّ المشيمية. (الشكلان 2.17 و 3.17). توجد في هذا التَلَمَّ الأوعية الزجاجية. تتوضع الألياف العصبية للشبكية الراجعة إلى الدماغ بين خلايا الجدار الداخلي للسويقة (الشكل 8.17). ينغلق شق المشيمية، خلال الأسبوع السابع، ويتشكّل نفق tunnel ضيق داخل السويقة البصرية (الشكل 8.17 ب). وينمو الجدار الداخلي للسويقة نتيجةً لازدياد المتواصل في عدد الألياف العصبية، ويندمج الجداران الداخلي والخارجي للسويقة (الشكل 8.17 ج). تُقدّم خلايا الطبقة الداخلية شبكّة من الدبق العصبي neuroglia تدعّم ألياف العصب البصري.

وهكذا تتحوّل السويقة stalk البصرية إلى العصب البصري. يحتوي مركزه جزءاً من شريان الزجاجية، والذي يُدعى فيما بعد الشريان المركزي للشبكية. يوجد امتداد continuation للمشيمية والصلبة، على الوجه الخارجي هي الأم الحنون العنكبوتية pia arachnoid والأم الجافية للعصب، بالترتيب، وتحيطان بالعصب البصري.

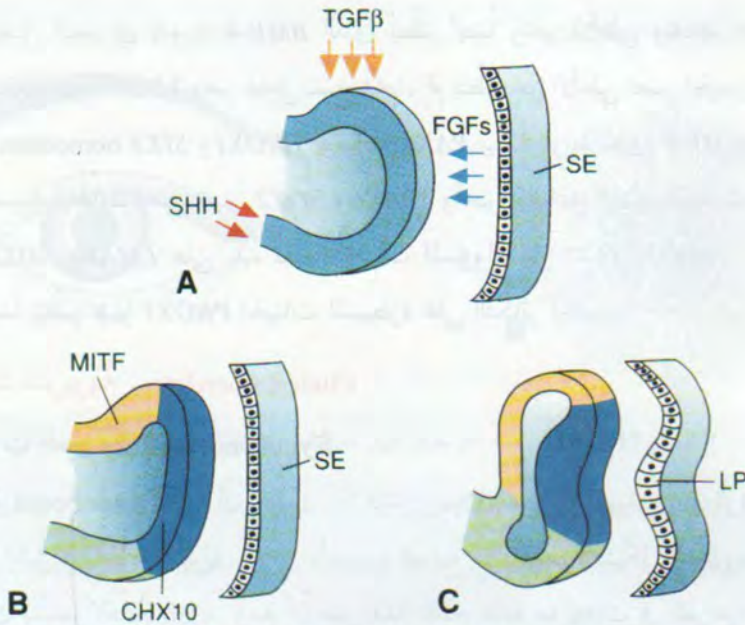
التناظم الجزيئي لنماء العين

Molecular Regulation of Eye Development

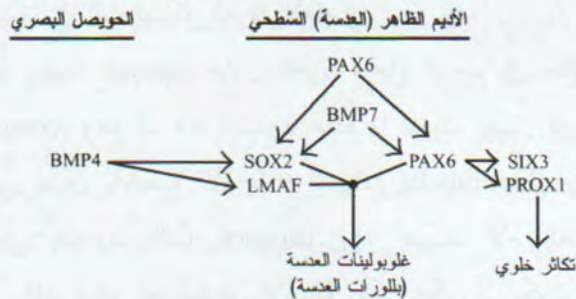
PAX6 هو الجين المنظم الرئيسي لنماء العين. وهو عنصر في عائلة عوامل التسخ transcription الـ **PAX** (الصندوق المزدوج) ويحتوي حافزيّ DNA مرتبطين binding

motifs بحيث يشمل ميداناً مزدوجاً وميداناً متماثل النمط homeodomain مزدوجاً. يُعبّر عن عامل النسخ هذا في البداية، بشريط في الحافة العصبية الأمامية ridge للصفحة العصبية neural plate قبل ابتداء تكوّن العُصْبِيَّة neurulation. توجد في هذه المرحلة ساحة عينية وحيدة تُنفصل لاحقاً إلى مُشْمِمين بصريين optic primordial. إن إشارة الفصل لهذه الساحة هو **القنفذ الصوتي (SHH) sonic hedgehog** المعبّر عنه في الصّفِيحة أمام القُرْدود prechordal plate (انظر الشكل 32.19). يُنظّم تعبير **PAX2 SHH** باتجاه الأعلى up-regulate في مركز الساحة العينية وينظّم **PAX6** باتجاه الأسفل down-regulate. ويُحافظ فيما بعد على هذا النمط بحيث يُعبّر عن **PAX2** في السويقتين البصريتين ويُعبّر عن **PAX6** في القديح البصري والأدم الظاهر السطحي المغطّي الذي يشكّل العدسة. يظهر خلال تقدّم عملية النماء، أنّ **PAX6** ليس أساسياً لتشكّل القديح البصري. وعوضاً عن ذلك، تُنظّم هذه العملية بإشارات تأثريّة interactive signals بين الحويصل البصري optic vesicle واللحمة المتوسطة المحيطة والأدم الظاهر السطحي المغطّي في ناحية تشكّل العدسة. (الشكل 9.17) وبذلك تقوم عوامل نمو الأرومة الليفية factors fibroblast growth (FGF5) من الأدم الظاهر السطحي بتشجيع تمايز الشبكية العصبية neural retina (الطبقة الدّاخلية)، بينما يقوم عامل النمو المحوّل β (TGF- β) المفرز من اللّحمة المتوسطة المحيطة، بتوجيه تشكّل الطبقة الشبكية (الخارجية) المصطبغة pigmented. وإذا هبطنا إلى مستوى تحت هذه النواتج الجينية فإن عوامل النسخ **MITF** و **CHX10** يُعبّر عنها وتوجّه تمايز الطبقة المصطبغة والعصبية، على التوالي (الشكل 9.17) ولذا يكون أدم العدسة الظاهر أساسياً للتشكّل الصحيح للقديح البصري وهذا يعني أنّه من دون لوحاء العدسة lens placode لا يحدث انغماد للقديح cup invagination.

يعتمد تمايز العدسة على **PAX6** مع أنّ الجين غير مسؤول عن النشاط التحريضي inductive activity للحويصل البصري. وعوضاً عن ذلك يعمل **PAX6** على نحو مستقل autonomously في الأدم الظاهر السطحي لينظّم نماء العدسة (الشكل 10.17). تبدأ العملية مع تعبير **PAX6** في الصّفِيحة العصبية التي تُنظّم نحو الأعلى عامل النسخ **SOX2** وتحافظ كذلك على تعبير **PAX6** في الأدم الظاهر للعدسة المستقبلية prospective lens ectoderm.



الشكل 9.17: رسم يظهر التناظم الجزيئي للتأثرات الظهارية اللحمية المتوسطة-epithelial mesenchymal interactions المسؤولة عن إطاراز patterning نماء العين. **A.** حالما يؤسس *PAX6* الساحة العينية تقوم عوامل نمو الأرومة الليفية (*FGF5*) المفرزة من الأديم الظاهر (SE) في ناحية تشكل العدسة مستقبلاً والمتراكبة على الحويصل البصري، بتحريض تمايز الطبقة الشبكية العصبية، بينما تقوم عناصر عائلة عامل النمو المحوّل β (*TGF-β*) المفرزة من اللحمية المتوسطة المحيطة، بتحريض تمايز الطبقة الشبكية المصبغة. تُسبب هذه الإشارات الخارجية تحديد regionalization ناحية الطبقتين الداخلي والخارجية للقديح البصري وتنظم نمو الأعلى جينات الاتجاه النازل *upregulate downstream genes*، بما في ذلك *CHX10* و *MITF* التي تنظم التمايز المستمر لهذه البنس (**B** و **C**). إضافة لدورها في تحديد حقول العين، تعين *PAX6* ناحية لوحاء العدسة (LP) (**B**) وهي هامة كذلك لنماء الشبكية.



الشكل 10.17: ترسيم يُظهر شلال التعبير الجيني المسؤول عن المراحل الباكرة من نماء العدسة.

يفرز الحويصل البصري بدوره *BMB-4* الذي ينظم أيضاً ونحو الأعلى ويحافظ على تعبير *SOX2* إضافة لتعبير *LMAF* وهو عامل نسخ آخر. ثم ينظم نحو الأعلى تعبير الجينين المتماثلي الصندوق *SIX3* و *PROX1* بواسطة *PAX6* بينما يتزايد تعبير *BMP-7* في الأدم الظاهر للعدسة ليحافظ على تعبير *SOX2* و *PAX6*. وأخيراً يساعد التعبير المشترك لكل من *PAX6*, *SOX2* و *LMAF* على بدء تعبير الجينات المسؤولة عن تشكيل البروتينات البللورية للعدسة بينما ينظم تعبير *PROX1* الجينات المسيطرة على التكاثر الخلوي.

علاقات سريرية Clinical Correlates

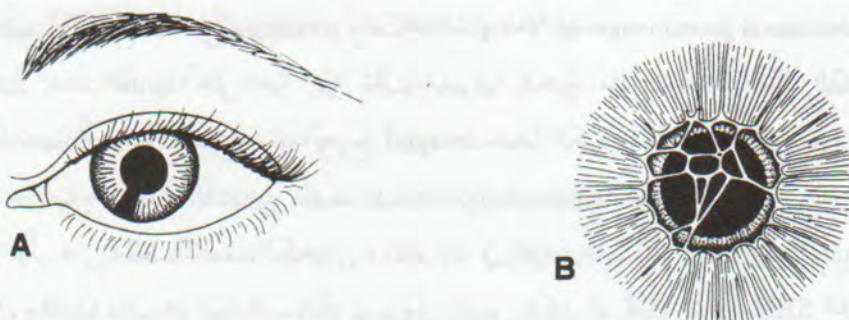
شذوذات العين Eye Abnormalities

الثلامة Coloboma يمكن أن تحدث إذا فشل انغلاق شق المشيمية choroid fissure. ينغلق هذا الشق في الحالة السوية خلال الأسبوع السابع من النماء (الشكل 8.17) وعندما لا يحدث ذلك يستمر الفلج cleft. ومع أن مثل هذا الفلج عادة ما يحدث في القزحية فقط أي ثلامة القزحية *colomba iridis* (الشكل 11.17 A)، فإنه يمكن أن يمتد إلى الجسم الهدبي والشبكية والمشيمية والعصب البصري. إن الثلامة coloboma شذوذ عيني شائع كثيراً ما يتصاحب مع عيوب عينية أخرى. ويمكن أن تحدث ثلامات (فلوح) في الأجفان أيضاً. ولقد رُبط حدوث طفرات في الجين *PAX2* بحدوث ثلامات العصب البصري ويمكن أن يكون لها دور في الأنماط الأخرى كذلك. ويمكن أن تحدث عيوب كلوية أيضاً مع الطفرات في *PAX2* كجزء من متلازمة الثلامة الكلوية renal colomba syndrome (انظر الفصل 14).

قد يبقى الغشاء القزحوي الحُدقي *iridopupillary membrane* (الشكل 11.17 ب) عوضاً عن أن يُرْتَشَف في أثناء تشكيل الغرفة الأمامية.

تصبح العدسة معتمة opaque خلال الحياة داخل الرحم في حالات السّاد الخلقي congenital cataracts. ومع أن هذا الشذوذ عادةً ما يحدث جينياً، فإن العديد من أطفال الأمهات اللواتي أصبن بالحصبة الألمانية (الحُميراء) rubella فيما بين الأسبوعين الرابع والسابع من الحمل، يُصابون بالسّاد cataract. وإذا أصيبت الأم بالعدوى بعد الأسبوع السابع من الحمل، فقد تنجو العدسة من الإصابة، لكن يمكن أن يكون الطفل أصماً نتيجة

لشدوذات القوقعة cochlea.



الشكل 11.17: آ. ثلامة القرنية. ب. استدامة (بقاء) الغشاء القرحوي الحدقي.

قد يستديم persist شريان الزجاجية ليُشكّل حبلاً أو كيسة cyst. يتنكّس الجزء القاصي distal من هذا الوعاء، في الحالة الطبيعية تاركاً الجزء الدّانسي proximal ليُشكّل الشريان المركزي للشبكية.

تكون العين صغيرة جداً، في صغر المقلة microphthalmia ويمكن أن يكون حجم المقلة ثلثي الحجم الطبيعي فقط. وعادةً ما يتصاحب العيب مع شدوذات عينية أخرى. وكثيراً ما ينجم صغر المقلة عن عداوى infections داخل الرحم مثل الفيروس المضخم للخلايا cytomegalovirus وداء المقوسات toxoplasmosis.

انعدام المقلة Anophthalmia هو غياب العين. يظهر التحليل الهستولوجي بعض النسيج العيني في بعض الحالات. وعادةً ما يتصاحب العيب بشدوذات قحفية وخيمة.

انعدام العدسة الخلقي Congenital aphakia (غياب العدسة) وانعدام القرنية aniridia (غياب القرنية) هما شدوذان نادران بسبب اضطراب في تخريض تشكيل النسيج المسؤولة عن تشكّل هذه البنى. تؤدي الطفرات في PAX6 إلى غياب القرنية ويمكن أن تشارك في انعدام المقلة وصغر المقلة.

يضمّ التصقلب Cyclopia (الذي يعني المسخ ذي العين الوحيدة) والتحام العينين synophthalmia طيفاً من العيوب تلتحم فيها العينان جزئياً أو كلياً (الشكل 12.17) وتحدث هذه العيوب بسبب فقدان نسيج الخطّ المتوسط الذي يمكن أن يحدث باكراً في الأيام

19 إلى 21 من الحمل أو في مراحل متأخرة عندما يتدنى نماء الوجه. يؤدي هذا الفقد إلى تطوّر ناقص للدماغ الأمامي forebrain والشّاحنة الجبهية الأنفية frontonasal prominence. تتصاحب هذه العيوب على نحو غير ثابت بعيوب قحفية مثل اندماج مقدّم الدماغ holoprosencephaly (مسخ) وفيه يُمرّجُ merged نصفا الكرة المخيّة جزئياً أو كلياً إلى داخل حويصل الدماغ الانتهائي المفرد single telencephalic vesicle. تتضمن العوامل التي تؤثر على الخطّ النّاصف الكحول، والطفرات في القنفذ الصوتي sonic hedgehog (SHH) والشذوذات في استقلاب الكوليسترول التي يمكن أن تمزّق إشارة SHH القنفذ الصوتي (انظر الفصل 19).



الشكل 12.17: التّحام العينين. العينان مدموجتان بسبب فقدان بنى الخطّ المتوسّط ممّا منع حقلي العينين من الانفصال. مثل هؤلاء الولدان لديهم عيوب قحفية وخيمة، تشمل اندماج الدماغ الأمامي holoprosencephaly.

ملخص Summary

تبدأ العينان بالتنامي كزوج من الجيبات الخارجيّة التي ستصبح الحويصلين البصريين على جانبي الدماغ الأمامي في نهاية الأسبوع الرابع من النماء. تصبح



الحويصلات البصرية على تماس مع الأديم الظاهر السطحي وتخوض تشكّل العدسة. تنغلف لوحاء العدسة لتشكّل حويصلة العدسة عندما يبدأ الحويصل البصري بالانغلاق ليشكّل الطبقتين العصبية والمصطبغة من الشبكية. وعبر تلم على الوجه السفلي للحويصلة البصرية، هو شق المشيمية، يدخل شريان الزجاجية العين (يصبح فيما بعد الشريان المركزي للشبكية) (الشكلان 2.17 و 3.17) وكذلك تشغل الألياف العصبية للعين هذا التلم لتصل إلى الناحية البصرية في الدماغ. تتشكل القرنية بـ (آ) طبقة من الأديم الظاهر السطحي. (ب) السدى الذي يتمادى مع الصلبة، و(ج) طبقة ظهارية مجاورة للغرفة الأمامية (الشكل 7.17).

PAX6 هو الجين المسيطر في نماء العين، يُعبّر عنه في حقل عيني وحيد في مرحلة الصفيحة العصبية neural plate stage. ينفصل حقل العين هذا إلى منشمين بصريين بواسطة القنفذ الصوتي SHH الذي ينظم نحو الأعلى upregulate تعبير PAX2 في السويقتين البصريتين بينما ينظم نحو الأسفل downregulate PAX6 مقيداً بذلك تعبير هذا الجين على القديح البصري والعدسة. وعندئذ تقوم التأثيرات اللحمية المتوسطة والظهارية بين الأديم الظاهر للعدسة المستقبلية والحويصلة، البصرية واللحمة المتوسطة المحيطة بتنظيم تمايز العدسة والقديح البصري (الشكلان 9.17 و 10.17).

مشاكل للحل

1. ولید لديه انعدام عدسة وحيد الجانب unilateral akaphia (غياب عدسة). ما الأصل الجنيني لهذا العيب؟
2. أظهر التاريخ المرضي لامرأة شابة في الأسبوع العاشر للحمل أنها كانت قلقة لأنها قد أصيبت بالحصبة الألمانية في وقت ما بين الأسبوع الرابع والثامن من حملها. ما أنماط العيوب التي يمكن أن تصاب بها ذريتها؟
3. أظهر الفحص السريري لوليد وجود فلولح في الجزء السفلي من القزحية في الجانبين. ما الأسس الجنينية لهذا العيب؟ ما البنس الأخرى التي يمكن أن تُصاب؟

قراءات مقترحة

- Ashery-Padau R, Gruss P: Pax6 lights up the way for eye development. *Curr Op Cell Biol* 13:706, 2001.
- Li HS, et al.: A single morphogenetic field gives rise to two retina primordia under the influence of the prechordal plate. *Development* 124:603, 1997.
- Macdonald R, et al.: Midline signaling is required for Pax gene regulation and patterning of the eyes. *Development* 121:3267, 1995.
- O'Rahilly R: The timing and sequence of events in the development of the human eye and ear during the embryonic period proper. *Anat Embryol (Berl)* 168:87, 1983.
- Saha MS, Spann C, Grainger RM: Embryonic lens induction: more than meets the optic vesicle. *Cell Differ Dev* 28:153, 1989.
- Stromland K, Miller M, Cook C: Ocular teratology. *Surv Ophthalmol* 35:429, 1991.

الفصل الثامن عشر

الجهاز الجلدي "اللداني" Integumentary System

الجلد Skin

ينشأ الجلد عن طبقتين هما: (آ) الطبقة السطحية، هي البشرة
epidermis: وتتنامى من الأديم الظاهر السطحي. (ب)
الطبقة العميقة، هي الأدمة **dermis**: وتتنامى من اللحمية
المتوسطة المستبطنة underlying mesenchyme.

البشرة EPIDERMIS

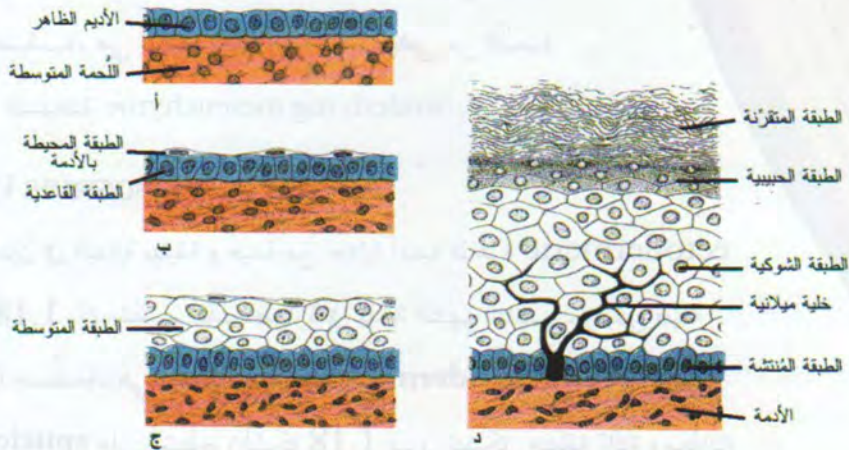
يُغطى الجنين في البداية بطبقة وحيدة من خلايا أديمية ظاهرة ectodermic
(الشكل 1.18 آ). تنقسم هذه الظهارة في بداية الشهر الثاني، وتبقى طبقة
من خلايا مسطحة، هي الخلايا المحيطة بالأدمة **periderm** أو ظهارة الشعرة
epitrichium على السطح (الشكل 1.18 ب). تتشكل منطقة ثالثة وسطانية
مع تقدّم تكاثر الخلايا في الطبقة القاعدية. (الشكل 1.18 ج). وتكتسب البشرة
ترتيبها النهائي أخيراً في نهاية الشهر الرابع، وهنا يمكن تمييز أربع طبقات
(الشكل 1.18 د). هي:

الطبقة القاعدية أو الطبقة المنتشة **germinative layer**: مسؤولة

عن إنتاج خلايا جديدة. تشكّل هذه الطبقة حوافً وتجاويفاً، والتي تنعكس على سطح الجلد في البصمات fingerprint.

الطبقة الشوكية spinous الثخينة وتتألف من خلايا كبيرة كثيرة السطوح تحتوي لُيَفَات مُوْتَرَة ناعمة (دقيقة) tonofibrils.

الطبقة الحبيبية تحتوي حبيبات كيراتوهيالينية Keratohyalin صغيرة في خلاياها. **الطبقة المتقرّنة horny** وتشكّل السطح الحشفي scalelike المتين للأدمة، وتتألف من خلايا ميتة مترابطة بشدّة وتحتوي الكيراتين. وعادة ما يتخلص الجسم من خلايا البشرة خلال الجزء الثاني من الحياة داخل الرحم ويمكن أن توجد في السائل السلوي amniotic fluid. تغزو البشرة خلايا ناشئة من **العرف العصبي neural crest** خلال الأشهر الثلاثة الأولى من النماء. تُخلَق هذه الخلايا صباغ الميلانين الذي يمكن أن ينقل إلى خلايا أخرى في البشرة عن طريق استقطالات متغصّنة dendritic processes. تُسبّب هذه الخلايا الميلانينية اصطبغ الجلد بعد الولادة، (الشكل 1.18د).



الشكل 1.18: تشكّل الجلد في مراحل مختلفة من النماء، آ. (5) أسابيع. ب. (7) أسابيع. ج. (4) أشهر. د. الولادة.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

البصمات Fingerprints

إنَّ شكل الحواف البشرية التي تعطي طُرْزاً نموذجيةً (نمطيةً) على سطح الأنامل، وراحة اليد (الكف) وأخمص القدم، يتحدّد وراثياً (جينياً). وهي تشكّل الأساس للعديد من الدراسات الوراثية (الجينية) الطبية والاستقصاءات الجنائية (دراسة تقاطيع النهايات dermatoglyphics). يستخدم أحياناً الطّراز البشري الموجود على اليد والأصابع كوسيلة تشخيصية، عند الأطفال المصابين بشذوذات صبغية.

الأدمة DERMIS

تُشتقّ الأدمة من الأدم المتوسط للصفحة الجانبية ومن القطاعات الجلدية dermatomes للحسيدات somites. هذه النسيج أي الأدمة corium خلال الشهرين الثالث والرابع، (الشكل 1.18د)، تشكّل العديد من البنى الحليمية غير المنتظمة، هي الحليمات الأدمية dermal papillae التي تبرز للأعلى ضمن البشرة. تحتوي معظم هذه الحليمات عضواً انتهائياً عصبياً حسيّاً أو شعيرياً capillary. تحتوي الطبقة الأعمق من الأدمة، الطبقة تحت الطبقة المتقرّنة subcorium، كميات كبيرة من النسيج الشحمي.

يكون الجلد عند الولادة، مُغطّى بمعجون ضارب إلى البياض، هو الطلاء الجنيني vernix caseosa، المُشكّل بمفرزات من الغدد الزهمية sabaceous وخلايا بشرية متنكّسة وأشعاراً. وهو يحمي الجلد ضد فعل التعطين للسائل السلوي.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

تقرّن الجلد Keratinization of the skin

يُميّز السّمك وهو تقرّن شديد للجلد مجموعة من الاضطرابات الوراثية التي تُورث عادة كخَلّة متنحية صبغية جسدية autosomal recessive trait، ويمكن أن ترتبط بالصبغي X- أيضاً. يمكن أن يؤدي السّمك لحدوث مظهر غريب في الحالات الوخيمة، كما هو في حالة الجنين المصفّح (الشكل 2.18).



الشكل 2.18: سُمَاك ichthyosis عند جنين مصفّح harlequin مصاب بشخانة كبيرة في الطبقة الكيراتينية، التي تنفlec لتُشكّل شقوقاً (Fissures) بين اللويحات الشخينة.

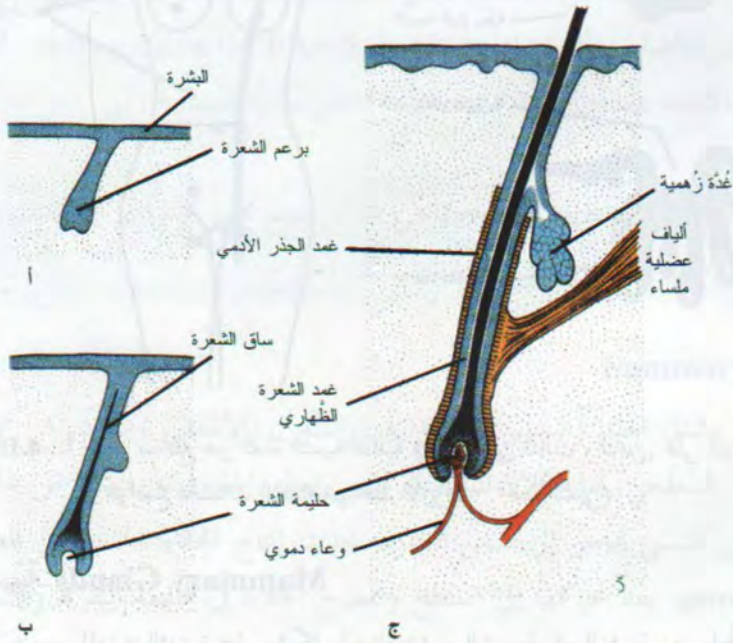
الشعر Hair

يظهر الشعر كنتكاثرات بشرية صلبة تخترق الأدمة المستبطنة (الشكل 3.18 أ) تغلفُ البراعم الشعرية عند نهاياتها الانتهازية، وتمتلئ هذه الانغلافات، أي الحليمات الشعرية، بسرعة بأديم متوسط تتنامى فيه أوعية ونهايات عصبية (الشكل 3.18 ب و ج). وسرعان ما تصبح الخلايا في مركز البراعم الشعرية مغزلية الشكل وكيراتينية، مشكلة بذلك ساق الشعرة (جدل الشعرة) hair shaft بينما تُصبح الخلايا المحيطة مكعبة cuboidal معطية المنشأ لغمد الشعرة الظهاري (الشكل 3.18 ب و ج).

يتشكّل غمد الجذر الأدمي dermal root sheath باللحمة المتوسطة المحيطة، وهناك عضلة ملساء صغيرة، تُشتق كذلك من اللحمة المتوسطة، ترتبط عادة إلى غمد الجذر الأدمي.

هذه العضلة هي العضلة المَقْفَة للشعرة **arrector pili muscle**. يدفع التكاثر المستمر للخلايا الظهارية عند قاعدة الساق بالشعرة للأعلى، وتظهر الأشعار الأولى على السطح في ناحية حاجب العين والشفة العليا مع نهاية الشهر الثالث. أما الأشعار الأولى التي تظهر، أي زغب الجنين **lanugo hair**، فتطرح في وقت الولادة تقريباً وتستبدل بأشعار خشنة تنشأ من جُريبات شعرية جديدة.

عادة ما يظهر في الجدار الظهاري لجريب الشعرة برعم صغير يخترق الأدم المتوسط المحيط (الشكل 3.18 ج). تُشكّل الخلايا من هذه البراعم الغُدّة الزهميّة. تتنكّس الخلايا من هذه الغدد مشكلة مادة تشبه الدهن هي الزهم تفرز إلى ضمن جريب الشعرة، وتصل من هناك إلى الجلد.



الشكل 3.18: نماء الشعر والغدد الزهمية آ. الشهر الرابع ب. الشهر السادس ج. الوليد

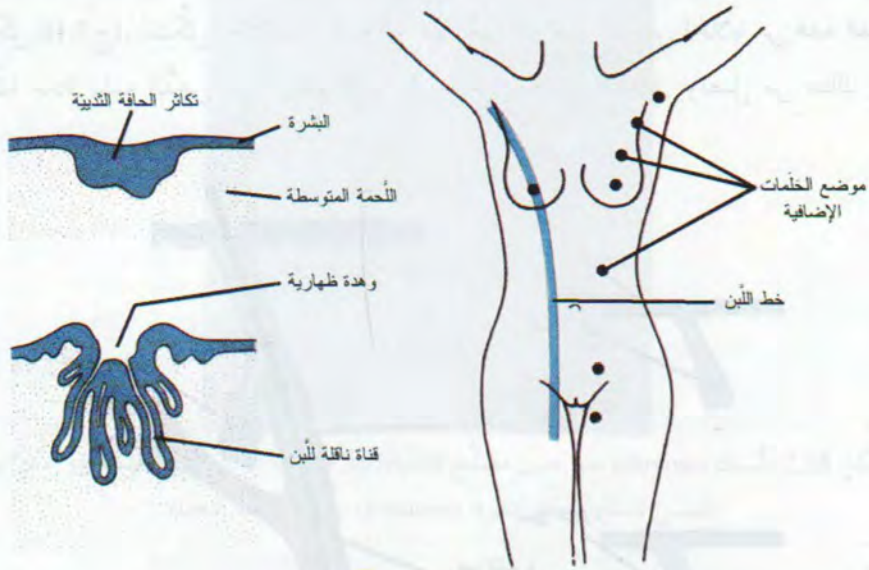
علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

شذوذات توزّع الأشعار Abnormalities of Hair Distribution

فرط الأشعار hypertrichosis (شعر كثيف) ينجم عن غزارة غير اعتيادية في جريبات

الأشعار ويمكن أن تكون موضوعة في مناطق محدّدة من الجسم، ولاسيما الناحية القطنية السفلية، مغطياً عيب السنسنة المشقوقة الخفية spina bifida occulta أو يمكن أن تُغطي كامل الجسم.

فقد الشعر (المَرطُ) Atrichia: غياب خلقي للشعر، عادة ما يتصاحب مع شذوذات لمشتقات أدمية ظاهرة أخرى، مثل الأسنان والأظفار.



الشكل 4.18: آ وب. مقاطع عبر الغدة الثديية النامية في الشهرين الثالث والثامن، على التوالي، ج. مواضع الحلمة الإضافية (الخط الأزرق - الخط الثديي).

الغدد الثديية Mammary Glands

إنّ أوّل ظهور للغدد الثديية على شكل ثخانة تشبه الشريط في البشرة، هو الخطّ الثديي أو الحَرْف الثديي. يمتد هذا الخط عند الجنين في الأسبوع السابع، على جانبي الجسم من قاعدة الطرف العلوي إلى ناحية الطرف السفلي (الشكل 4.18 ج). ومع أنّ الجزء الأكبر من الخطّ الثديي يختفي بعد فترة قصيرة من تشكّله، لكن يبقى جزء صغير في الناحية الصدرية ويخترق اللحمية المتوسطة المستبطنة له (الشكل 4.18 آ)، وهنا يُشكّل (16-24) شَطْطاً (sprout)،

والتي تعطي براعم صغيرة صلبة بدورها. مع نهاية الحياة السابقة للولادة، تُصبح الشطوء الظهارية مُقنّاة وتُشكّل القنوات الناقلة للّبن وتُشكّل البراعم قنوات صغيرة وأسناخاً alveoli للغدة. في البدء، تفتح القنوات الناقلة للّبن في وَهْدَة ظهارية epithelial pit صغيرة (الشكل 4.18ب) في البدء. بعد فترة قصيرة من الولادة، تتحوّل هذه الوهدة إلى الحَلْمَة بتكاثر اللّحمة المتوسطة المستبطنة لها.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

شذوذات الغدة الثديية Mammary Gland Abnormalities

كثرة الحلمات Polythelia هي حالة تتشكّل فيها حلمات إضافية بسبب استدامة أجزاء من الخط الثديي. (الشكل 4.18ج) يمكن لحلمات إضافية أن تنامي في أي مكان على طول الخط الثديي الأصلي، لكنها عادة ما تظهر في الناحية الإبطية axillary region. **كثرة الأثداء Polymastia** تحدث عندما تنامي بقاوة remnant من الخط الثديي إلى ثدي كامل.

الحلمة المقلوبة Inverted nipple هي حالة تنفتح فيها القنوات الناقلة للّبن في الوهدة الظهارية الأصلية التي تفشل في الانقلاب نحو الخارج.

ملخص Summary

يشق الجلد والبنى الملحقة به، والشعر، والأظفار، والغدد، من الأديم الظاهر السطحي. أما الخلايا الميلانينية التي تعطي الجلد لونه، فتشتق من خلايا العرف العصبي، التي تهاجر إلى ضمن البشرة. يحدث إنتاج الخلايا الجديدة في الطبقة المنتشة germinative. بعد تحركها إلى السطح وتنطرح الخلايا في الطبقة المتقرنة (الشكل 1.18). تُشتق الأدمة، وهي الطبقة العميقة في الجلد، من الأديم المتوسط للصفحة الجانبية وتُشكّل قطاعات جلدية للجسيدات.

يتنامى الشعر من نمو الخلايا البشرية ضمن الأدمة المستبطنة. حوالي الأسبوع العشرين، يكون الجنين مغطى بشعر ناعم أزغب، هو زَغَب الجنين، الذي ينطرح في وقت الولادة. أما الغدد الزُهْمِيّة، والغدد العرقية، والغدد الثديية فتتنامى جميعها من التكاثرات البشرية. أمّا

الحلم الزائدة (كثرة الحلمات) والأثداء الزائدة (كثرة الأثداء) فهي شذوذات شائعة نسبياً (انظر الشكل 4.18).

مشاكل للحل

1. تبين عند فحص امرأة، وجود حلمات إضافية في إبطها وعلى بطنها في الجانبين، ما الأساس الجنيني لهذه الحلمات nipples الإضافية، ولماذا تحدث في هذه المواضع؟

قراءات مقترحة

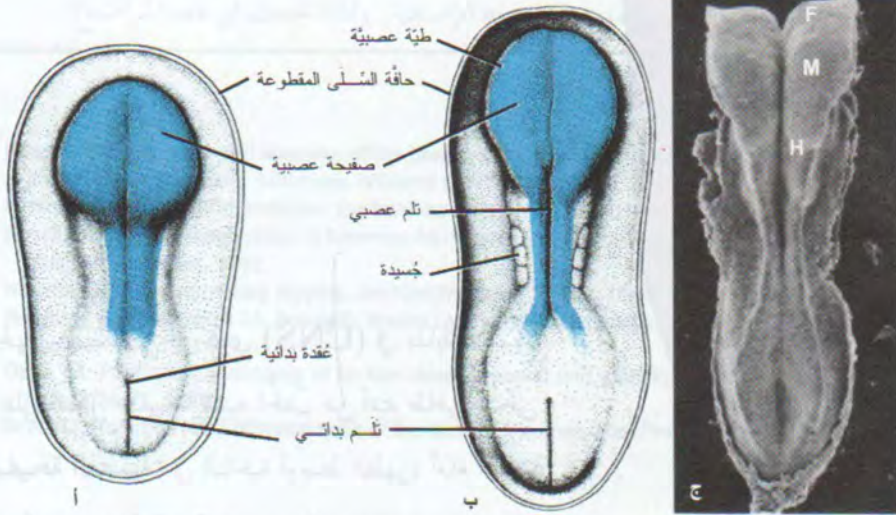
- Beller F: Development and anatomy of the breast. In Mitchell GW Jr, Bassett LW (eds): *The Female Breast and Its Disorders*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1990.
- Fuchs E: Epidermal differentiation: the bare essential. *J Cell Biol* 111:2807, 1990.
- Hirschhorn K: Dermatoglyphics. In Behrman RE (ed): *Nelson Textbook of Pediatrics*. 14th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992.
- Newman M: Supernumerary nipples. *Am Fam Physician* 38:183, 1988.
- Nordlund JJ, Abdel-Malek ZA, Boissy R, Rheins LA: Pigment cell biology: an historical review. *J Invest Dermatol* 92:53S, 1989.
- Opitz JM: Pathogenetic analysis of certain developmental and genetic ectodermal defects. *Birth Defects* 24:75, 1988.
- Smith LT, Holbrook KA: Embryogenesis of the dermis in human skin. *Pediatr Dermatol* 3:271, 1986.

الجهاز العصبي المركزي Central Nervous System

يظهر الجهاز العصبي المركزي (CNS) في بداية الأسبوع الثالث على شكل صفيحة تشبه الحُفّ من أديم ظاهر متشخّن هي الصفيحة العصبية، في الناحية أوسط الظهر، أمام العقدة البدائية **primitive node** وسرعان ما يرتفع حزفاها الجانبيان ليُشكّلا الطيّات العصبية **neural folds** (الشكل 1.19).

تستمر الطيّات العصبية بالارتفاع مع أطراد النماء، وتتقارب كل واحدة إلى الأخرى عند الخطّ المتوسط، لتندمج في النهاية، وتشكّل الأنبوب العصبي (الشكلان 2.19 و 3.19). يبدأ الاندماج في الناحية الرقبية ويتقدّم بالاتجاهين الرأسي والذنبى (الشكل 3.19 آ). وحالما يبدأ الاندماج، تُشكّل النهايات المفتوحة للأنبوب العصبي المسمّى **العصبي neuropore القحفي** والمسمّى **العصبي الذنبى** اللذين يتواصلان مع الجوف السلوي المحيط (الشكل 3.19 ب). يتقدّم انغلاق المسمّى القحفي باتجاه القحف ابتداءً من موضع الإنغلاق البدئي في الناحية الرقبية (الشكل 3.19 آ). ومن موضع في الدماغ المقدّم الذي تشكّل مؤخراً. ويتقدّم هذا الموضع الأخير

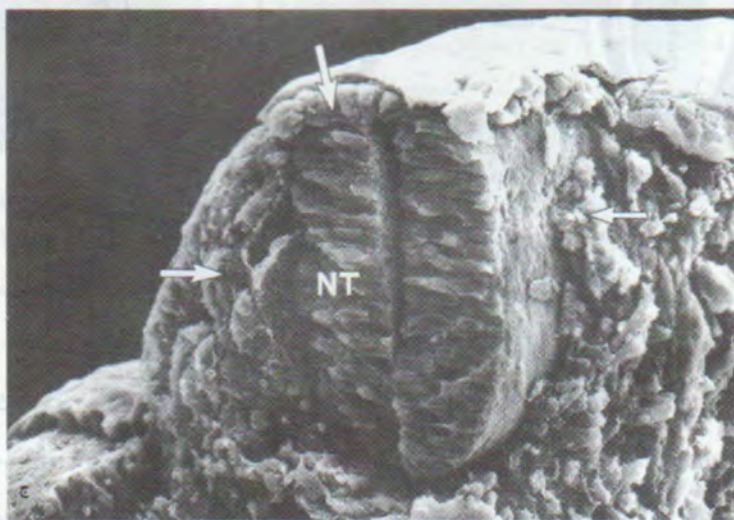
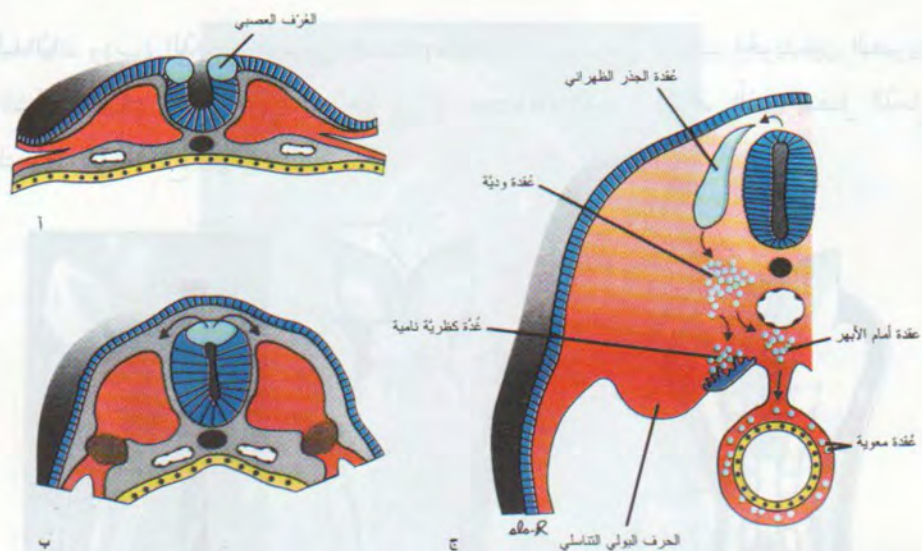
باتجاه القحف ليغلق الناحية المنقارية rostralmost من الأنبوب العصبي neural tube، وباتجاه الذنب ليقابل الانغلاق المتقدم من الموضع الرقبى (الشكل 3.19ب) ويحدث الانغلاق النهائي للمَسَم القحفى في مرحلة 18-20 جُسيدة (اليوم 25)؛ أما إغلاق المَسَم العصبي الذنبى فيحدث بعد يومين تقريباً بعدها.



الشكل 1.19: آ. منظر ظهراى لجنين في مرحلة متأخرة قبيل الجُسيدات بعمر حوالي 18 يوماً وقد استؤصل الغشاء السلوى، وأصبحت الصفحة العصبية مرئية بوضوح. **ب.** منظر ظهراى لجنين بعمر (20) يوم تقريباً. لاحظ الجُسيدات والتلم العصبي والطيات العصبية. **ج.** صورة مجهرية إلكترونية تفريسية لجنين فأر في مرحلة مشابهة للمرحلة **ب.** **F:** الدماغ المقدم، **M:** الدماغ المتوسط، **H:** الدماغ المؤخر.

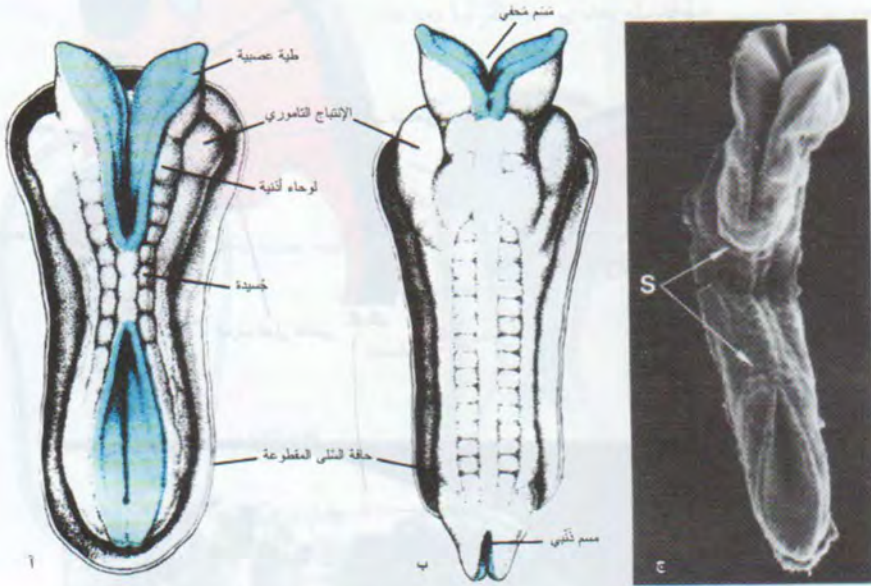
تُبدي النهاية الرأسية (القحفية) للأنبوب العصبي ثلاثة توسعات هي الحويصلات الدماغية الأولية وهي: (آ) الدماغ المقدم **prosencephalon**، (ب) الدماغ المتوسط **mesencephalon**، (ج) الدماغ المؤخر **rhombencephalon** (الشكل 4.19). وفي الوقت نفسه تُشكّل ثنيتين هما: (آ) الثنية الرقبية عند الموصل بين الدماغ المؤخر والتخاع، و(ب) الثنية الرأسية (القحفية) في ناحية الدماغ المتوسط (الشكل 4.19).

عندما يصبح الجنين بعمر (5) أسابيع، يكون الدماغ المقدم مؤلفاً من جزئين هما: (آ) الدماغ الانتهاى المؤلف من جزء متوسط وجيبين خارجيين جانبين، هما نصف الكرة المخية



الشكل 2.19: آ-ج. مقاطع مستعرضة لأجنة سوية التواء، تُظهر تشكّل التلم العصبي، والأنبوب العصبي والعُرف العصبي. تهاجر خلايا العرف العصبي من حواف الطيات العصبية وتتنامى إلى العقد الحسية النخاعية spinal والقحفية cranial (آ-ج). د. صورة مجهرية إلكترونية تفرسية لجنين فأر تُظهر الأنبوب العصبي (NT) وخلايا العرف العصبي (الأسهم) المهاجرة من الناحية الظهرية (قارن مع ب و ج).

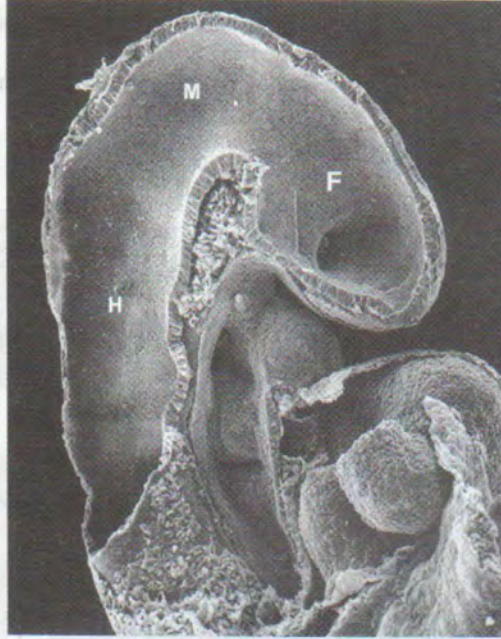
البدائيّان و(ب) الدماغ البيني diencephalon الذي يتميز بانتبات الحويصلين البصريين (الشكل 5.19) وهناك تَلَمّ عميق هو بروز isthmus الدماغ المؤخر الذي يفصل الدماغ المتوسط عن الدماغ المؤخر.



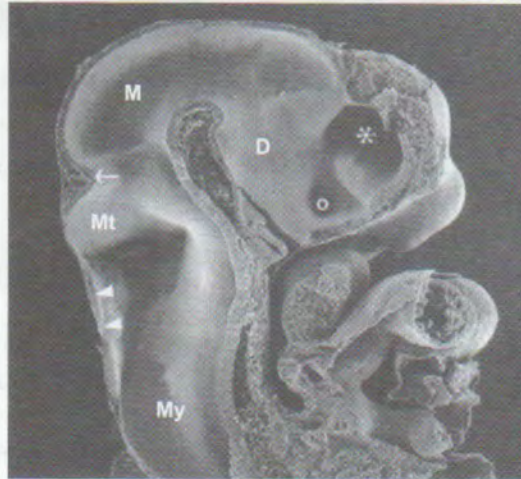
الشكل 3.19: أ. منظر ظهري لجنين بشري في حوالي 22 يوماً. وتُرى فيه سبع جسيمات متميزة على جانبي الأنبوب العصبي. ب. منظر ظهري لجنين بشري بعمر 23 يوماً تقريباً. الجهاز العصبي على اتصال بالجوف السلوي عبر المسمّين العصبيين القحفي والدّنبسي. ج. صورة مجهرية الكرونية تفرسية لجنين فأر في مرحلة مشاهدة للمرحلة آ. S: الجسيمات.

وكذلك يتألف الدماغ المؤخر من جزئين هما: (آ) الدماغ التالي metencephalon الذي يشكل فيما بعد الجسر pons والمخيخ. و(ب) الدماغ البصلي myelencephalon. يُوسَم الحدّ بين هذين الجزئين بالثنية الجسرية pontine flexure (الشكل 5.19).

تتمادى لمعة النخاع، أي القناة المركزية، مع لمعة الحويصلات الدماغية. إنّ جوف الدماغ المؤخر هو البطين الرابع، وأمّا جوف الدماغ البيني فهو البطين الثالث، وأمّا جوفاً نصفي الكرة المخية فهما البطينان الجانبيان (الشكل 5.19). تصل لمعة الدماغ المتوسط بين البطينين الثالث والرابع. تصبح هذه اللمعة ضيقة جداً وعندها تُعرف بمسال سيلفيوس aqueduct of

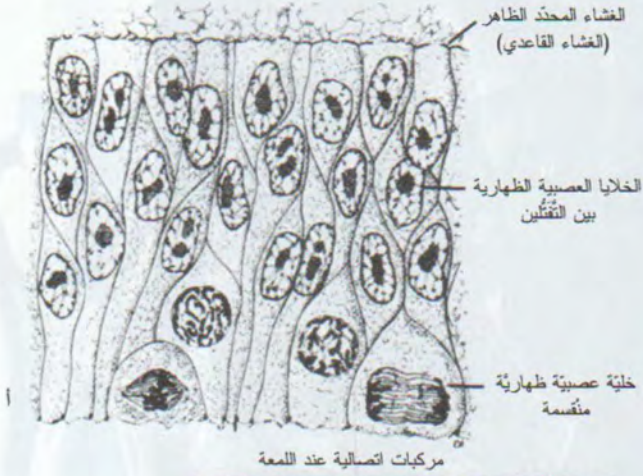


الشكل 4.19: صورة مجهرية إلكترونية تفريسية لمقطع سهمي عبر جنين فأر يعادل 27 يوماً تقريباً من النمو البشري. ثلاثة حويصلات دماغية تُمثل الدماغ المقدّم (f)، والدماغ المتوسط (M) والدماغ المؤخر (H).



الشكل 5.19: صورة مجهرية إلكترونية تفريسية لمقطع سهمي عبر جنين فأر يعادل (32) يوماً تقريباً من النمو البشري، الحويصلات الدماغية الثلاثة وقد فصلت إلى الدماغ الانتهائي (T)، والدماغ البيني (D)، الدماغ المتوسط (M)، والدماغ التالي (Mt) والدماغ البصلي (My). النجمة: الجذبة الخارجية من الدماغ الانتهائي. السهم: بروز الدماغ المؤخر. رؤوس الأسهم: سقف البطين الرابع، (O) السويقة البصرية.

Sylvius. يتواصل البطينان الجانبيان مع البطين الثالث عبر الثقبتين بين البطينين لمونرو (الشكل 5.19).



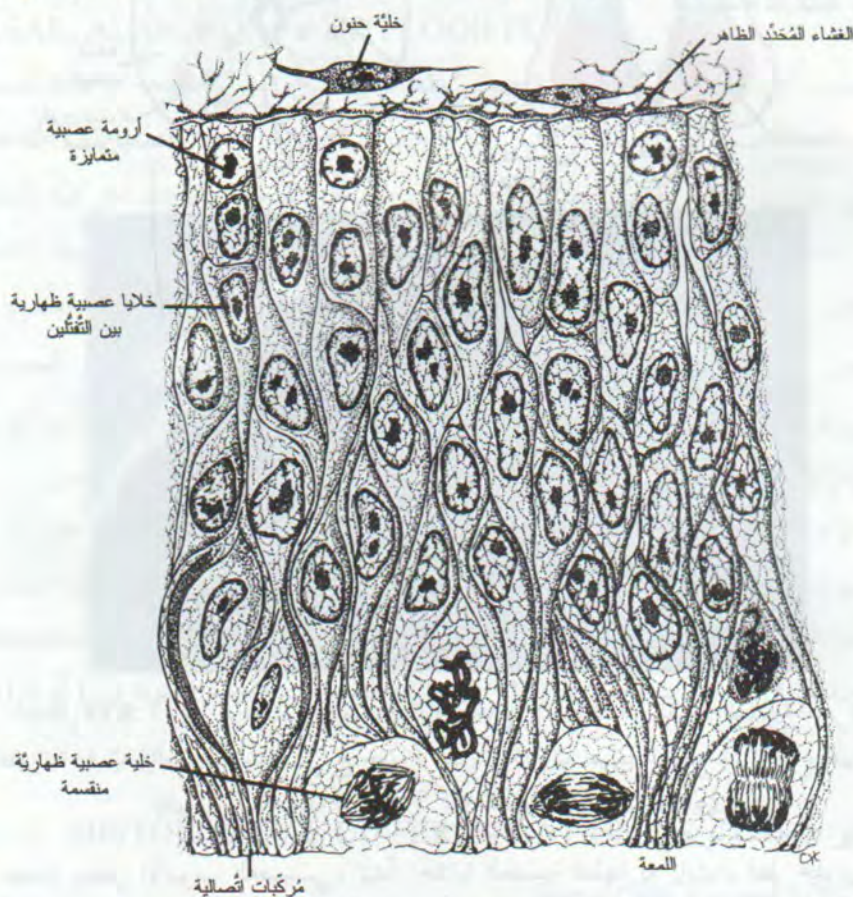
الشكل 6.19: آ. مقطع عبر جدار الأنبوب العصبي المغلق حديثاً، يُظهر الخلايا العصبية الظهارية، التي تُشكّل ظهارة مطبقة كاذبة تمتد على عَرْض الجدار كله. لاحظ الخلايا المنقسمة في لمعة الأنبوب. ب. صورة مجهرية إلكترونية تفريسية لمقطع في الأنبوب العصبي لجنين فأر مشابه للموجود في آ.

النخاع Spinal cord

الطبقات العصبية الظهرية، الرَدائِيَّة، والهامشيَّة

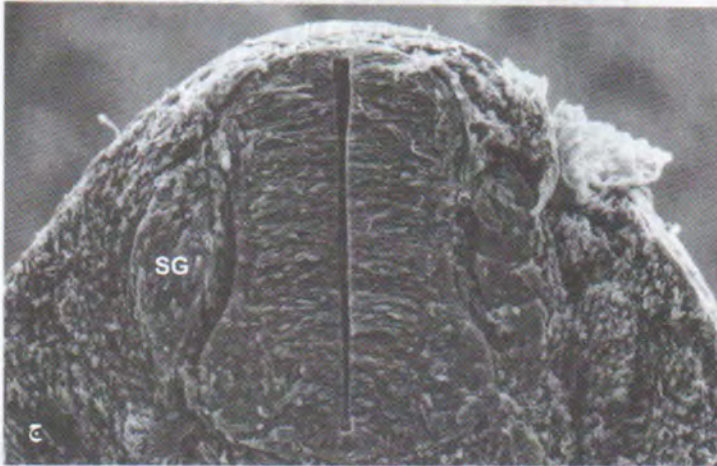
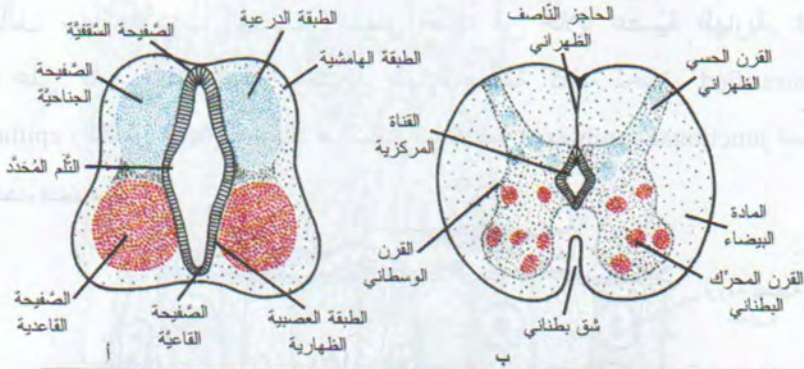
NEUROEPITHELIAL, MANTLE, AND MARGINAL LAYERS

يتألف جدار الأنبوب العصبي المنغلق حديثاً من خلايا عصبية ظهرية. تمتد هذه الخلايا على كامل ثخانة الجدار وتُشكّل ظهارة مُطبَّقة كاذبة ثخينة pseudostratified epithelium (الشكل 6.19)، وهناك مركّبات اتصالية junctional complexes تصل بينها



الشكل 7.19: مقطع للأنبوب العصبي في مرحلة أكثر تقدماً بقليل (الشكل 6.19). يتألف الجزء الأكبر للجدار من خلايا عصبية ظهرية تجاور في المحيط مباشرة الغشاء المحدّد الظاهر وتشكّل الأرومات العصبية، التي تُنتج عن الخلايا العصبية الظهرية، التي تتزايد باستمرار، والتي ستشكّل الطبقة الرَدائِيَّة.

عند اللمعة. تنقسم هذه الخلايا بسرعة خلال مرحلة التَّلم العصبي ومباشرة بعد انغلاق الأنبوب، منتجة المزيد من الخلايا العصبية الظهارية وتُشكّل مجموعها **الطبقة العصبية الظهارية أو الظهارة العصبية neuroepithelium**.



الشكل 8.19: آ وب. مرحلتان متابعتان في نماء النخاع. لاحظ تشكّل القرون البطنانية المُحرّكة والظهرانية الحسية والعمود الوسطاني ج. صورة مجهرية إلكترونية تفريسية لمقطع عبر النخاع لجنين فأر يُظهر مرحلة مشابهة للمرحلة آ. **SG** العقدة الشوكية (النخاعية).

عندما ينغلق الأنبوب العصبي، تبدأ الخلايا العصبية الظهارية بإنشاء نمط خلوي آخر يتميز بوجود نواة مدورة كبيرة ذات بلاسما نووية شاحبة وتُويّة nucleolus قائمة التلوين. وهذه هي الخلايا العصبية البدائية أو **الأرومات العصبية neuroblasts** (الشكل 7.19)

التي تُشكّل الطبقة الرّدائية، وهي المنطقة المحيطة بالطبقة العصبية الظهرية (الشكل 8.19). تشكّل الطبقة الرّدائية فيما بعد المادة السنجابية للنخاع.

تحتوي الطبقة الخارجية في النخاع، أي الطبقة الهامشية، أليافاً عصبية تنشأ من الأرومات العصبية في الطبقة الرّدائية. وكنتيجة لتكوّن الميالين myelination في الألياف العصبية، تأخذ هذه الطبقة اللون الأبيض ولذا تُدعى المادّة البيضاء white matter للنخاع (الشكل 8.19).

الصفيحات القاعدية والجناحية والسقفية والقاعية

BASAL, ALAR, ROOF AND FLOOR PLATES

ييدي كل جانب من الأنبوب العصبي ثخانة بطنانية وظهرانية نتيجة الإضافة المستمرة للأرومات العصبية إلى الطبقة الرّدائية. أما الثخانات البطنانية، وهي الصفيحات القاعدية، التي تحتوي خلايا القرن البطناني المُحرّك، فتُشكّل الباحت areas الحركية للنخاع، بينما تشكّل الثخانات الظهرانية، وهي الصفائح الجناحية، الباحت الحسية (الشكل 8.19). وهناك تَلَمّ طولانيّ، وهو التَلَمّ المحدّد sulcus limitans، يسم الحدود بين الاثنين. ولا تحتوي أجزاء الخطّ المتوسط الظهرانية والبطنانية من الأنبوب العصبي، والمعروفة باسم الصفائح السقفية roof والقاعية floor plates، على التوالي أي أرومات عصبية، وهي تعمل مبدئياً كطرق للألياف العصبية عابرة من أحد الجانبين إلى الآخر.

بالإضافة للقرن المحرّك البطناني والقرن الحسيّ الظهراني؛ توجد مجموعة من العصبونات neurons المحتشدة بين الباحتين وتشكّل قرناً وسطانياً صغيراً (الشكل 8.19 ب). إنّ هذا القرن، الذي يحتوي عصبونات الجزء الودّي من الحملة العصبية المستقلة autonomic، يوجد فقط في المستويات الصدرية (T1 – T12) والمستويات القطنية العلوية (L3 أو L2) من النخاع.

التمايز الهيستولوجي HISTOLOGICAL DIFFERENTIATION

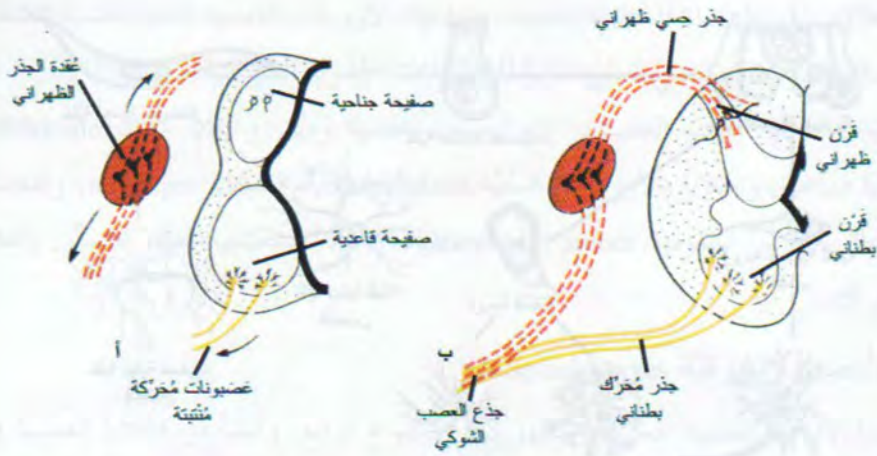
الخلايا العصبية Nerve Cells

الأرومات العصبية Neuroblasts أو الخلايا العصبية البدئية، تنشأ فقط من انقسام الخلايا العصبية الظهرية. ويكون لها في البداية ناتئ مركزي يمتد إلى اللمعة (تُغصّن عابر

(transient dendrite) لكن عندما تهاجر إلى الطبقة الرَدَائِيَّة، يختفي هذا الناتئ، وتكون الأرومات العصبية مدورة مؤقتاً وعديمة الأقطاب (الشكل 9.19آ). ومع تقدّم التمايز يظهر ناتئان هوليّان جديّان على الجوانب المتقابلة لجسم الخلية، وتشكّل أرومة عصبية ذات قطبين (الشكل 9.19ب). يتطاول الناتئ في إحدى نهايتي الخلية بسرعة ليشتكّل المحوار البدائي primitive axon، ويدي الناتئ عند النهاية الأخرى عدداً من التشجّرات الهيولية، هي التَغصُّنات البدائية (الشكل 9.19ج) وعندئذ تعرف الخلية بالأرومة العصبية المتعددة الأقطاب multipolar neuroblast. ومع تقدّم النماء تصبح الخلية العصبية البالغة أو العَصَبون neuron. حالما تتشكّل الأرومات العصبية، فإنّها تفقد قدرتها على الانقسام. وتعبّر محاور العصبونات في الصّفِيحة القاعدية عبر المنطقة الهامشية وتصبح مرئية على الوجه البطناني للحبل، وتعرف بمجموعها بالجذر الحركي البطناني للعصب الشوكي ventral motor root of the spinal nerve، وهي توصل الدفعات impulses الحركية من النخاع إلى العضلات (الشكل 10.19). أما محاور العصبونات في القرن الحسّي الظهراني (الصّفِيحة الجناحية) فتتصرّف على نحو مختلف عن محاور العصبونات في القرن البطناني، فهي تخرق إلى ضمن الطبقة الهامشية من الحبل (النخاع) ومن هنا تصعد إلى مستويات أعلى أو أسفل منها لتشكّل عصبونات ترابطية association neurons.



الشكل 9.19: مراحل مختلفة من نماء الأرومة العصبية. إنّ العَصَبون هو وحدة بنوية ووظيفية تتألف من جسم الخلية وجميع استطالاتها.



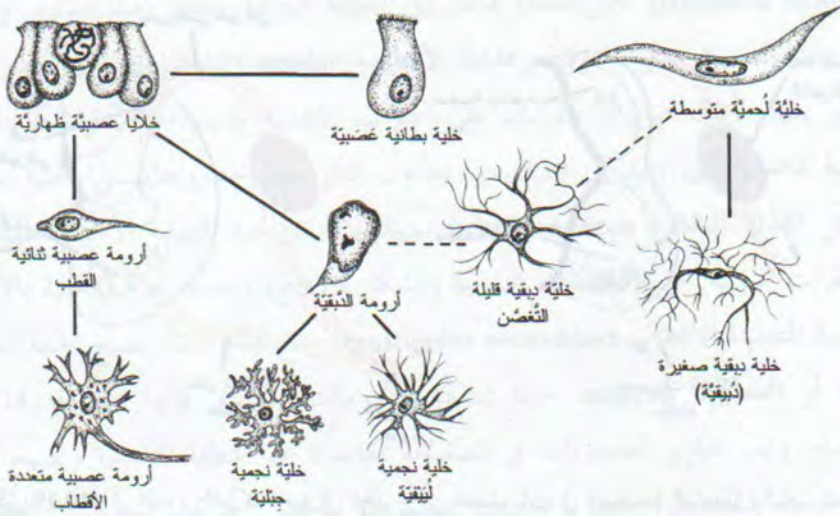
الشكل 10.19: أ. المحاور المحركة نامية إلى الخارج من العصبونات في الصفحة القاعدية وألياف نامية مركزياً ومحيطياً من الخلايا العصبية في عقدة الجذر الظهراني. ب. تنضم ألياف عصبية من الجذور المحركة البطنانية والحسية الظهرانية لتشكّل جذع العصب الشوكي.

الخلايا الدبقية Glial cells

تشكّل معظم الخلايا الداعمة البدائية، أي الأرومات الدبقية **glioblasts**، في الخلايا العصبية الظهرية بعدما يتوقف إنتاج الأرومات العصبية. تهاجر الأرومات الدبقية من الطبقة العصبية الظهرية إلى الطبقتين الرائية والهامشية. تمتاز هذه الخلايا في الطبقة الرائية إلى خلايا نجمية **protoplasmic astrocytes** وخلايا نجمية ليفية **fibrillar astrocytes** (الشكل 11.19).

ثمّة نمط آخر من الخلايا الداعمة قد تشق من الأرومات العصبية هي الخلية الدبقية القليلة التغصن **oligodendriogial cell**. تشكّل هذه الخلية التي توجد بشكل أولي في الطبقة الهامشية، أعماداً ميّالينية حول المحاور الصاعدة والنازلة في الطبقة الهامشية.

يظهر في النصف الثاني من التّماء نمط ثالث من الخلايا الداعمة، هو الخلية الدبقية **microglial** في الجهاز العصبي المركزي **CNS**. يشق هذا النمط الخلوي البلعمي الشديد من اللّحمة المتوسطة (الشكل 11.19)، عندما تتوقف الخلايا العصبية الظهرية عن إنتاج الأرومات العصبية والأرومات الدبقية، فإنّها تمتاز إلى خلايا البطانة العصبية المبطنّة **ependymal cells** للقناة المركزية للنخاع.



الشكل 11.19: منشأ الخلايا العصبية والأنماط المختلفة للخلايا الدبقية. الأرومات والعصبية، النجميات البروتوبلاستية واللبيقية، تنشأ الخلايا البطانية العصبية من الخلايا العصبية الظهرية. تنامي الدبقيات microglia من خلايا اللحمية المتوسطة. أما منشأ الخلايا القليلة التغصنات فغير واضح.

خلايا العرف العصبية Neural crest cells

تظهر خلال ارتفاع الصفیحة العصبية، مجموعة من الخلايا على طول كل حافة (عُرف) الطيَّات العصبية (الشكل 2.19). هذه الخلايا العرفية العصبية هي خلايا أديمية ظاهرة في الأصل وتمتد على طول الأنبوب العصبي بأكمله. تهاجر الخلايا العرفية إلى الوحشي وتُنشئ العقد الحسية sensory (عقد الجذر الظهراني) للأعصاب الشوكية والأنماط الخلوية الأخرى (الشكل 2.19).

تُشكّل الأرومات العصبية للعقد الحسية ناتئين (استطالتين) خلال اطراد النماء، (الشكل 10.19أ). تخترق الاستطالات النامية مركزياً الجزء الظهراني من الأنبوب العصبي. وفي النخاع، إمّا أن تنتهي في القرن الظهراني أو تصعد عبر الطبقة الهامشية إلى أحد المراكز الدماغية العليا. تُعرف هذه الاستطالات بمجموعها باسم الجذر الحسي الظهراني للعصب الشوكي (الشكل 10.19ب). بينما تنضم تلك الاستطالات النامية محيطياً إلى ألياف من الجذور المحركة البطانية لتشارك في تشكيل جذع العصب الشوكي. وفي النهاية تنتهي هذه

الاستطالات في الأعضاء المستقبلية الحسية. ولذا فإنَّ الأرومات العصبية للعقد الحسية المشتقة من خلايا العرف العصبي تُعطي المنشأ للعصبونات الجذرية الظهرانية. تمتاز خلايا العرف العصبي إلى أرومات عصبية ودية، وخلايا شوان Schwann، وخلايا صباغية، والخلايا (الأرومات) السنّية odontoblasts، والسحايا meninges، واللحمة المتوسطة للأقواس البلعومية pharyngeal arches بالإضافة لتشكيلها العقد الحسية، (انظر الفصل 5).

الأعصاب الشوكية Spinal Nerves

تبدأ الألياف العصبية المُحرّكة بالظهور في الأسبوع الرابع، وتنشأ من الخلايا العصبية في الصفائح القاعدية (القرون البطنانية) للنخاع. تجتمع هذه الألياف في حزم تُعرف باسم الجذور العصبية البطنانية (الشكل 10.19). وتُشكّل الجذور العصبية الظهرانية مجموعات من الألياف الناشئة من خلايا في العقد الجذرية الظهرانية (العقد الشوكية). وتُشكّل الاستطالات المركزية من هذه العقد حزمًا تنمو في النخاع مقابل القرون الظهرانية. تنضم الاستطالات القاصية إلى الجذور العصبية البطنانية لتشكّل العصب الشوكي (الشكل 10.19). وغالبًا ما تنقسم الأعصاب الشوكية مباشرة، إلى فروع بدئية ظهرانية وبطنانية. تُعصّب الفروع البدئية الظهرانية العضل المحوري الظهراني، والمفاصل الفقريّة، وجلد الظهر. وتُعصّب الفروع البدئية البطنانية الأطراف وجدار الجسم البطنني وتشكّل الضفائر العصبية الكبيرة (العضدية brachial والقطنية العجزية lumbosacral).

تكوّن الميالين Myelination

تكوّن خلايا شوان Schwann الميالين للأعصاب المحيطية. تنشأ هذه الخلايا من العرف العصبي، وتهاجر إلى المحيط وتلفّ نفسها حول المحاور، مشكلة غمد الليف العصبي (الشكل 12.19). ابتداءً من الشهر الرابع للحياة الجنينية، يأخذ العديد من الألياف العصبية مظهرًا أبيض نتيجة لترسب الميالين، الذي يتشكّل بالالتفاف المتكرّر لغشاء خلية شوان حول المحوار axon (الشكل 12.19 ج).

ينشأ الغمد المياليني المحيط بالألياف العصبية في النخاع بأسلوب مختلف تمامًا، إذ ينشأ

من الخلايا الدبقية القليلة التَعَصُّن oligodendroglial cells (الشكل 12.19 ب وج). ومع أن تَكُونُ المِثَالين للألياف العصبية في النخاع يبدأ في الشهر الرَّابِع تقريباً من الحياة داخل الرَّحِم، فإنَّ بعض الألياف المُحرَّكة النازلة من المراكز الدِّماغية العليا إلى النِّخاع لا تُصبح مِثَالينية حتَّى السَّنة الأولى من الحياة بعد الولادة. تصبح المسارات في الجملة العصبية مِثَالينية في حوالي الوقت الَّذي تَبْدَأُ فيه وظيفتها.



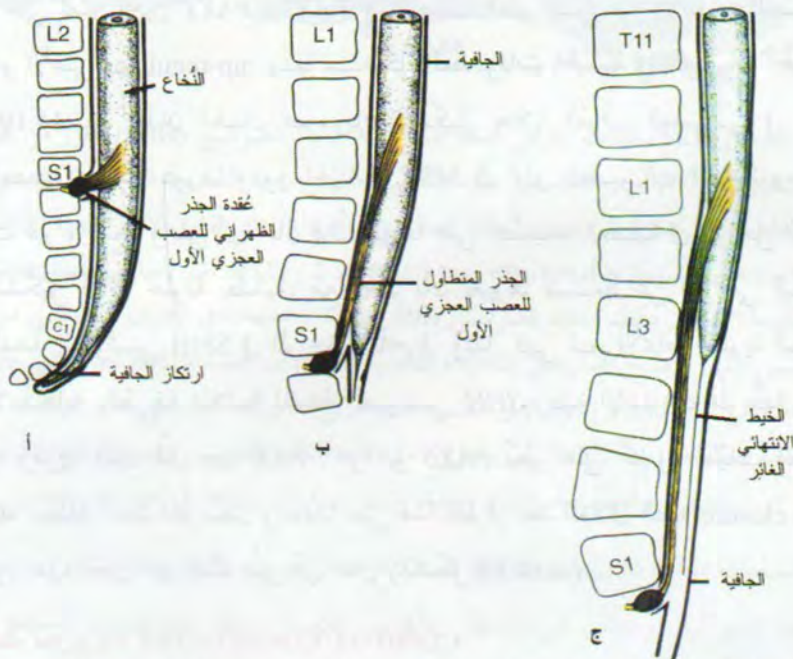
الشكل 12.19: آ. خلية القرن المحرك مع جذير مُعرّى naked rootlet. ب. في النخاع تحيط الخلايا الدبقية القليلة التّعصّن بالجذير البطاني. ج. خارج النخاع، تبدأ خلايا شفان الإحاطة بالجذير. د. في النخاع يتشكل غمد الميالين بالخلايا الدبقية قليلة التّعصّن، وخارج النخاع يتشكل الغمد بخلايا شفان.

POSITIONAL CHANGES OF THE CORD تَغْيِيرَات وَضْعِيَةِ الْحَبْلِ

يمتد النخاع على كامل طول الجنين في الشهر الثالث من النماء، وتمر الأعصاب الشوكية عبر الثقبة بين الفقرات في مستوى منشئها (الشكل 13.19آ). مع تقدّم العمر، ومهما يكن، يتطاول العمود الفقري والسحايا بسرعة أكبر من سرعة تطاول الأنبوب العصبي، وتنحرف النهاية الانتهازية للنخاع تدريجياً إلى مستوى أعلى. وتكون هذه النهاية عند الولادة، في مستوى الفقرة القطنية الثالثة (الشكل 13.19ج) ونتيجة لهذا النمو غير المتناسب، فإنّ الأعصاب الشوكية تسير على نحو مائل من قطعة منشئها في النخاع إلى المستوى الموافق من العمود الفقري. وتبقى السحايا مرتبطة (متصلة) إلى العمود الفقري عند المستوى العصعصي coccygeal level.

ينتهي النخاع عند البالغ، في مستوى الفقرة القطنية الثانية إلى الفقرة القطنية الثالثة بينما يمتد الكيس السحائي dural sac والحيز تحت العنكبوتية subarachnoid space إلى الفقرة

العجزية الثانية. يوجد من أسفل الفقرة القطنية الثانية إلى الفقرة القطنية الثالثة؛ امتداد خيطي الشكل من الأم الحنون يُشكّل الخيط الانتهائي *filum terminale*، الذي يرتكز إلى سمحاق الفقرة العصبية الأولى والذي يُعلّم مسلك تقهقر النخاع. تُشكّل الألياف العصبية أسفل النهاية الانتهائية للنخاع بمجموعها ذنب الفرس *cauda equina*. تُغرز الإبرة في المستوى القطني الأخفض، عند الحصول على السائل النخاعي (السائل الدماغي الشوكي) بإجراء البزل القطني، تجنباً للنهاية السفلية للنخاع.



الشكل 13.19: النهاية الانتهائية للنخاع وعلاقتها مع نهاية العمود الفقري في مراحل مختلفة من النماء. آ. الشهر الثالث تقريباً ب. نهاية الشهر الخامس. ج. الوليد أي حديث الولادة.

التناظم الجزيئي لنماء النخاع

Molecular regulation of spinal Cord Development

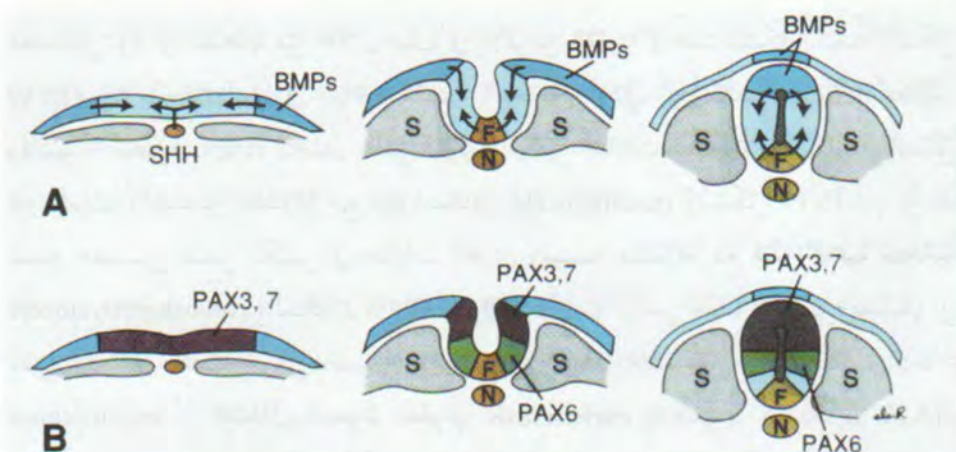
في مرحلة الصفیحة العصبية في ناحية النخاع، تُعبّر الصفیحة بكاملها عن عوامل التّسخ *PAX3, PAX7, MSX1, MSX2* وتحتوي جميعها ميادين متماثلة homeodomain. ينحرف هذا الطراز التعبيري بواسطة (*SHH*) **التنفذ الصوتي**، المُعبّر في

القرودود notochord والبروتينات المخلقة للعظم bone morphogenetic proteins 4 و 7 (BMP4 و BMP7) المعبّرة في الأديم الظاهر اللاعصبي عند حافة الصفيحة العصبية (الشكل 14.19آ). تكظم إشارة SHH تعبير PAX3 و PAX7 و MSX1 و MSX2، وبذلك يوجّه القنفذ الصوتي SHH الأنبوب العصبي باتجاه بطني، ثم تكتسب هذه الناحية البطنانية القدرة على تشكيل الصفيحة القاعية floor plate والتي تعبّر أيضاً عن القنفذ الصوتي SHH، والعصبونات المحركة في الصفيحة القاعدية. يُحافظ تعبير BMP4 و BMP7 على تعبير الجين PAX3 و PAX7 في النصف الظهراني من الأنبوب العصبي وينظمه نحو الأعلى up-regulates، بينما ستتشكل العصبونات الحسية في الصفيحة الجانحية (الشكل 14.19ب). هذان الجينان ضروريان لتشكيل خلايا العُرف العصبي في ذروة الطيّات العصبية، ولكن دورها ودور الجينات MSX في تمايز العصبونات الحسية وما بين العصبونات غير واضح. وعلى أي حال فإنّ تعبيرها على الصفيحة العصبية في المراحل الباكرة أساسي لتشكيل أنماط خلوية بطنانية، مع العلم بأنّ تعبيرها مستبعدٌ عن النواحي البطنانية بواسطة القنفذ الصوتي SHH في المراحل المتأخرة. ولذا، فهي تمنح الأنماط الخلوية البطنانية الأهلية للاستجابة بالطريقة الملائمة للقنفذ الصوتي SHH وبقية الإشارات الموجهة باتجاه بطناني، وفوق ذلك ثمة جين PAX آخر هو PAX6 يُعبّر على كامل الطيّات العصبية المرتفعة عدا منطقة الخط المتوسط، ويحافظ على هذا الطراز بعد انغلاق الطية fold closure، ومازال دور هذه الجين غير محدّد على أي حال (الشكل 14.19ب).

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

عيوب الأنبوب العصبي Neural tube Defects

تنجم معظم عيوب النخاع عن الإنغلاق الشاذ للطيّات العصبية في الأسبوع الثالث والرابع من التّماء. وأما الشذوذات الناجمة، أي عيوب الأنبوب العصبي (NTDs) فيمكن أن تصيب السحايا والفقرات والعضلات والجلد. تحدث هذه العيوب الوخيمة التي تصيب البنى العصبية واللاعصبية في 1/1000 ولادة تقريباً، ولكنّ معدّل الحدوث يختلف بين مجموعات البشر المختلفة ويمكن أن يبلغ حتى 1/100 ولادة في بعض المناطق، كما في شمال الصين.



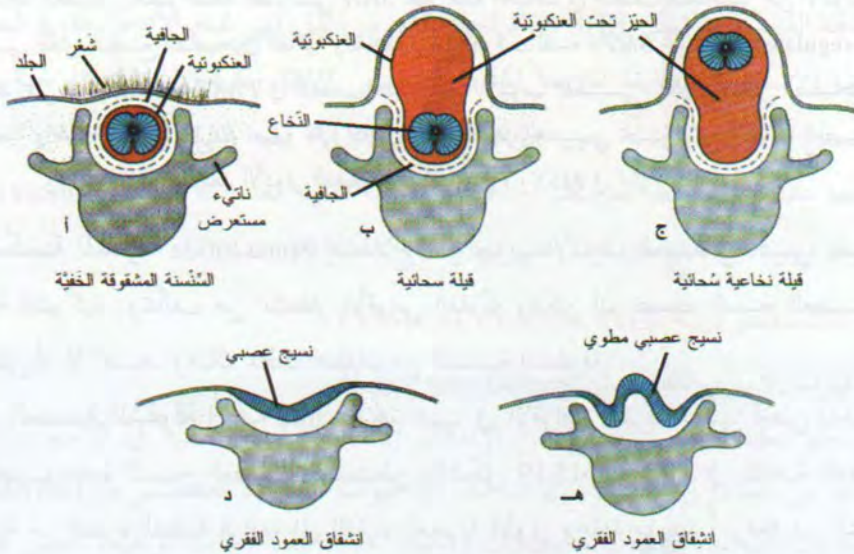
الشكل 14.19: التناظم الجزيئي لنماء النخاع. A القنفذ الصوتي (SHH) المفرز من القردود notochord يُوجّه الأنبوب العصبي باتجاه بطني ويحرّض ناحية الصفيحة القاعية (F) التي تُعبّر أيضاً عن هذه الجين. تشارك البروتينات المُخلّقة للعظم BMPs 4 و 7 المفرزة من الأدم الظاهر اللاعصبي في تمايز الصفيحتين السقفية والجناحية. B- بداية PAX3 و 7 و MSX1 تعبر بأسلوب مُتسق (متماثل) كامل الصفيحة العصبية. يكظم القنفذ الصوتي SHH تعبير هذه الجينات في النصف البطني من الأنبوب العصبي الذي سيصبح الصفيحتين القاعية والقاعدية. وفي الوقت نفسه BMPs نحو الأعلى up-regulate ويحافظ على تعبير PAX3 و PAX7 في النصف الظهراني للأنبوب العصبي الذي سيشكل الصفيحتين السقفية والجناحية. يبدأ PAX6 تعبيره على كامل الأدم الظاهر العصبي حيث ترتفع الطيات العصبية وتغلغل ولم تُحدّد بعد الأدوار الدقيقة للجينات PAX و MSX في تمايز هذه النواحي.

السِّنْسنة المشقوقة Spina bifida اصطلاح عام لعيوب الأنبوب العصبي التي تصيب الناحية الشوكية. وتتألف من انشطار الأقواس الفقرية ويمكن أن تصيب النسيج العصبي المستبطن أو لا تصيبه. وهناك غمطان مختلفان من السنسنة المشقوقة.

1. **السنسنة المشقوقة الخفية occulta** هو عيب في الأقواس الفقرية التي تُغطّى بالجلد، ولا تصيب عادة النسيج العصبي المستبطن (الشكل 15.19آ) وتحدث في الناحية القطنية العجزية من الفقرة القطنية الرابعة إلى الفقرة العجزية الأولى وعادةً ما يتسمُّ برقعة من الشعر المغطّي للناحية المصابة. يصيب هذا العيب، الذي ينجم عن نقص اندماج الأقواس الفقرية، حوالي 10% من الناس الأسوياء.

2. **السنسنة المشقوقة الكيسية Spina bifida cystica** هو عيب وخيم يبرز فيه النسيج

العصبي و/ أو السحايا من خلال عيب في الأقواس الفقرية والجلد لتشكل كيساً (الشكل 15.19) ويتوضع معظمها في الناحية القطنية العجزية وتؤدي إلى نقائص عصبية، ولكنها لا تتصاحب عادة بتخلّف عقلي. تبرز في بعض الحالات السحايا فقط مملوءة بالسائل عبر العيب (السنسنة المشقوقة مع قيلة سحائية meningocele) (الشكل 15.19 ب) يوجد نسيج عصبي ضمن الكيس في حالات أخرى (سنسنة مشقوقة مع قيلة نخاعية سحائية meningomyelocele) (الشكلان 15.19 ج و 16.19 أ). لا ترتفع أحياناً الطيات العصبية، بل تبقى كتلة مسطحة من نسيج عصبي (سنسنة مشقوقة مع انشقاق النخاع myeloschisis أو انشقاق العمود الفقري rachischisis الخلقى). (الشكلان 15.19 د وهـ و 16.19 ب). يتنامى مَوَّه الرأس Hydrocephaly في الحقيقة في كل حالات السنسنة المشقوقة الكيسية لأنّ الحبل النخاعي يكون مثبتاً إلى العمود الفقري. عندما يتطاول العمود الفقري، يسحب التثبيت المخيخ عبر الثقبية العظمى foramen magnum، مانعاً بذلك جريان السائل النخاعي.



الشكل 15.19: الأنماط المختلفة للسنسنة المشقوقة.

يمكن تشخيص السنسنة المشقوقة الكيسية قبل الولادة بفائق الصوت وبتحديد مستويات ألفا - فيتوبروتين (AFP) في مصل الأم والسائل السلوي. يمكن رؤية الفقرة في الأسبوع 12

من الحمل ويمكن كذلك كشف عيوب انغلاق الأقواس الفقرية. وهناك علاج جديد لهذا العيب هو إجراء جراحة في الرحم في الأسبوع 28 تقريباً من الحمل. يستخرج الجنين بعملية قيصرية، ويُصلح العيب، ومن ثمَّ يعاد الجنين إلى موضعه في الرَّحِم. وتشير النتائج الأولية إلى أنَّ هذا الإجراء يُنقّصُ معدّل حدوث مَوِّه الرأس ويُحسِّنُ التحكُّمَ بالمشاة والأمعاء ويزيد النماء الحركي للأطراف السُّفلية.

إنَّ فرط الحرارة، وحمض الفاليريوك valproic acid، وفرط الفيتامين A تؤدي جميعها لحدوث عيوب في الأنبوب العصبي، وكذلك يحدثه عدد كبير من الماسخات teratogens الأخرى. والأصل أنَّ حدوث معظم عيوب الأنبوب العصبي NTDs متعدّد الأسباب ويزداد احتمال إصابة الطفل. تمثل هذه العيوب بوضوح إذا ما ولد أحد الذريّة مصاباً بهذا العيب. وهناك دليل حديث يُثبت أنَّ حمض الفوليك (الفولات) ينقّص معدّل الإصابة بعيوب الأنبوب العصبي NTDs بمقدار 70% إذا ما أُعطِيَ 400 ميكرو غرام يومياً قبل الحمل بشهرين والاستمرار خلال فترة الحمل.



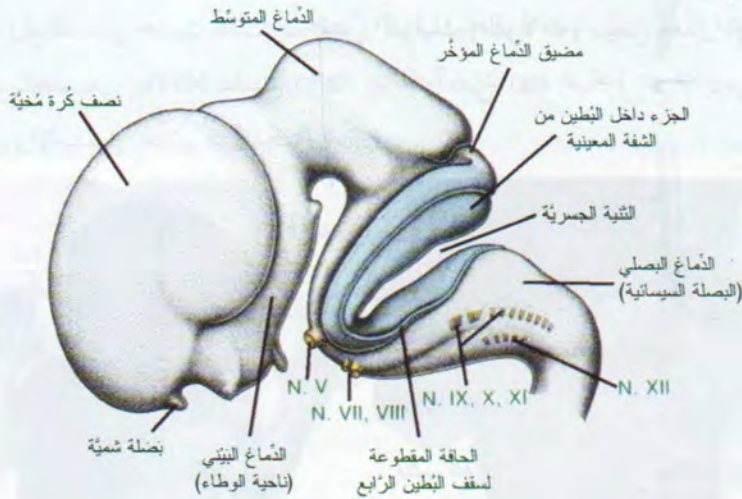
الشكل 16.19: الناحية القطنية العجزية لمصابين بعيوب الأنبوب العصبي. أ. مصاب بقليلة سحائية نخاعية. ب. مصاب بعيوب وخيم فشلت فيه الطيّات العصبية بالارتفاع على طول النّاحيتين الصدرية السُّفلية والقطنية العجزية، مما أدّى لانشقاق العمود الفقري الخَلقي.

الدماغ Brain

توجد الصفيحتان القاعدية والجناحية **alar**، الممثلتان للباحثين areas الحركة والحسية، على التوالي، على جانبي الخط المتوسط في الدماغ المؤخر والدماغ المتوسط. تنامي في الدماغ المقدم الصفائح الجناحية وتشتد، بينما تتقهقر الصفائح القاعدية.

الدماغ المؤخر RHOMBENCEPHALON: HINDBRAIN

يتألف الدماغ المؤخر من الدماغ البصلي وهو الأقرب للناحية الذنبية بين الحويصلات الدماغية، والدماغ التالي الذي يمتد من الشية الجسرية إلى برزخ الدماغ المؤخر (الشكلان 5.19 و 17.19).

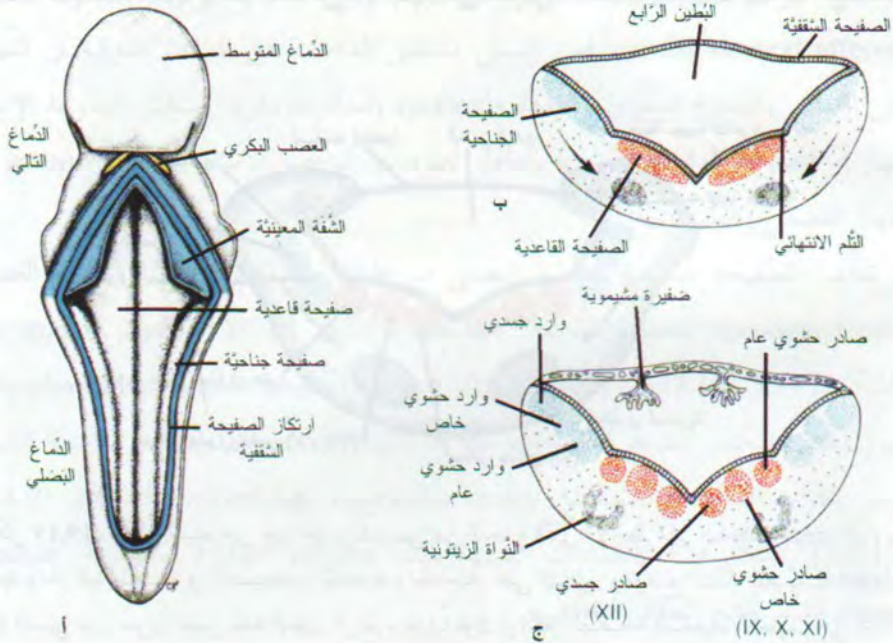


الشكل 17.19: منظر جانبي للحويصلات الدماغية عند جنين 8 أسابيع (الطول التاجي المقعدي crown-rump 27 مم تقريباً). الصفيحة السقفية للدماغ المؤخر وقد استوصلت لإظهار الجزء داخل البطين من الشفة المعينية rhombic lip. لاحظ منشأ الأعصاب القحفية.

الدماغ البصلي Myelencephalon

الدماغ البصلي هو حويصل دماغي يعطي المنشأ للبصلة السيسائية **medulla oblongata**. وهي تختلف عن النخاع بأن جدرانها الجانبية مشنفة **everted** (مقلوبة للخارج) (الشكل 18.19 ب وج). يفصل بين الصفيحتين الجناحية والقاعدية التلم المحدد **sulcus**

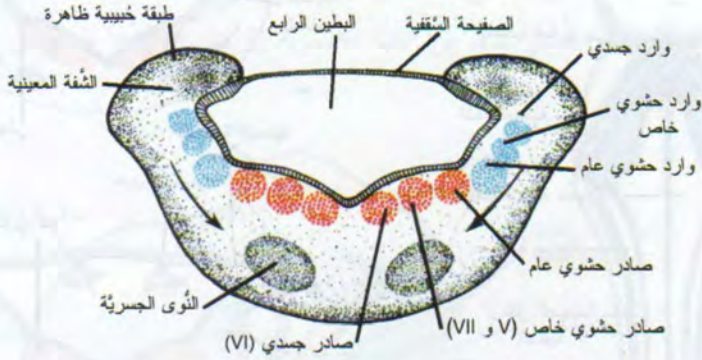
limitans الذي يمكن تمييزه بوضوح. تحتوي الصفيحة القاعدية، وعلى نحوٍ مشابه للنخاع، نوياتٍ حركية. تقسم هذه النوى إلى ثلاث مجموعات وهي: (أ) المجموعة الصادرة الجسدية الإنسية medical somatic efferent. (ب) المجموعة الصادرة الحشوية الخاصة المتوسطة و(ج) المجموعة الصادرة الحشوية العامة الوحشية lateral.



الشكل 18.19: آ. منظر ظهراني لأرضية البطين الرابع عند جنين 6 أسابيع بعد استئصال الصفيحة السقفية. لاحظ الصفيحتين الجناحية والقاعدية في الدماغ البصري. الشفة المعينية مرئية في الدماغ التالي. ب وج. وضع الصفيحتين الجناحية والقاعدية من الدماغ البصري وتمايزها في مراحل مختلفة من النماء. لاحظ تشكل المجموعات النووية في الصفيحتين الجناحية والقاعدية. الأسهم: المسلك المتبع من قبل خلايا الصفيحة الجناحية إلى المعقد النووي الزيتوني olivary nuclear complex. الصفيحة المشيمية التي تنتج السائل النخاعي.

تحتوي المجموعة الأولى عصبونات محرّكة motor neurons تشكل الاستمرار الرأسي لخلايا القرن الأمامي. ولما كانت هذه المجموعة الصادرة الجسدية تستمر باتجاه منقاري rostrally باتجاه الدماغ المتوسط، لذلك تُدعى العمود المحرك الصادر الجسدي somatic

efferent motor column. يتضمن هذا العمود في الدماغ البصري، عصبونات العصب تحت اللسان **hypoglossal nerve** الذي يعصب عضل اللسان. يحتوي العمود في الدماغ التالي metencephalon والدماغ المتوسط، mesencephalon على عصبونات الأعصاب التالية: المبعد **abducens** (الشكل 19.19) والبكري **trochlear** والأعصاب المحركة للعين **oculomotor nerves** (انظر الشكل 23.19) على التوالي. تُعصب هذه الأعصاب عضلات العين.



الشكل 19.19: مقطع مستعرض عبر الجزء الذنب من الدماغ التالي. لاحظ تمايز الباحت areas التنوية الحسية والحركية المختلفة في الصفيحتين القاعدية والجناحية، على التوالي، وموضع الشفاه المعينية rhombic lips التي تبرز جزئياً ضمن لمعة البطين الرابع وجزئياً فوق ارتكاز الصفيحة الشفوية. الأسهم، هي اتجاه هجرة النوى الجسدية pontine nuclei.

تمتد المجموعة الصادرة الحشوية الخاصة إلى ضمن الدماغ المتوسط، مُشكّلة العمود المحرك الصادر الحشوي الخاص. تُعصب عصبوناتها المحركة العضلات المخططة للأقواس البلعومية. يتمثل العمود في الدماغ البصري بعصبونات الأعصاب التالية: الإضافي والمبهم واللساني البلعومي.

تحتوي المجموعة الصادرة الحشوية العامة **general visceral efferent group** على عصبونات محركة تعصب العضل الإرادي **involuntary musculature** للجهاز التنفسي، والجهاز المعوي والقلب.

وتحتوي الصفيحة الجناحية ثلاث مجموعات من النوى الحسية التبادلية sensory relay nuclei (انظر الشكل 18.19 ج). تستقبل الأكثرُ وحشيةً بين هذه النوى وهي المجموعة الواردة (الحسية) الجسدية somatic afferent (sensory) group التي تستقبل الدفّعات من الأذن وسطح الرأس عن طريق العصبين الدهليزي القوقعي vestibulocochlear والثلاثي التوائم trigeminal. أما الوسطى بينها، وهي المجموعة الواردة الحشوية الخاصة special visceral afferent فهي التي تستقبل الدفّعات من البراعم الذوقية في اللسان ومن الحنك، والبلعوم الفموي والفَلَكَة epiglottis (لسان المزمار). تستقبل المجموعة الإنسية منها، أو المجموعة الواردة الحشوية العامة المعلومات الداخلية الاستقبال interoceptive من الجهاز الهضمي والقلب.

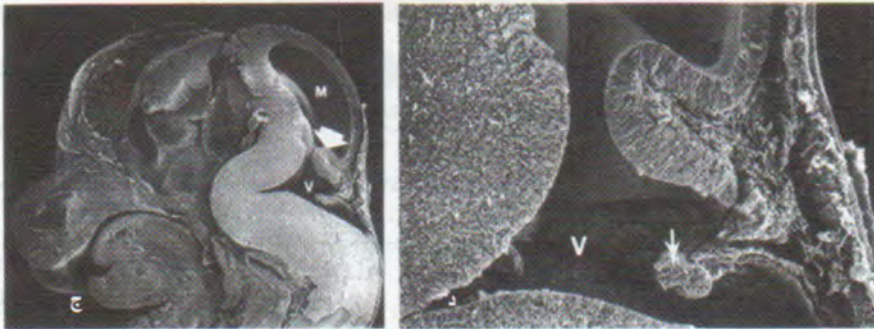
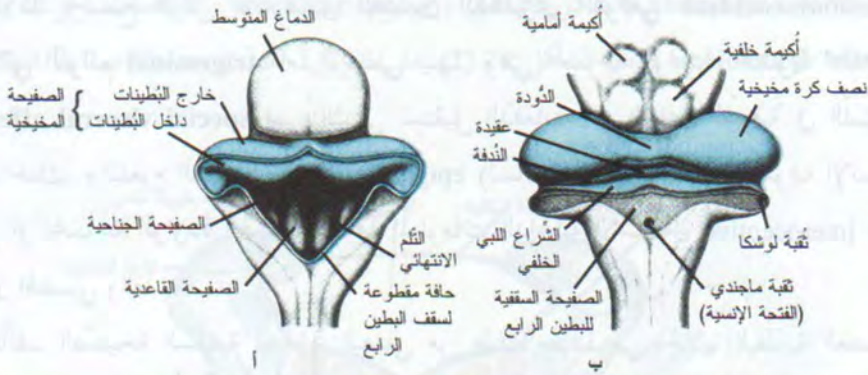
تتألف الصفيحة السقفية للدماغ البصلي من طبقة مفردة من الخلايا البطانية العصبية ependymal cells المُعْطَاة باللحمة المتوسطة الوعائية، أي الأم الحنون pia mater (الشكلان 5.19 و 18.19 ب) وتُدعى الاثنان مجتمعتان التسيجة المشيمية tela choroidea. ويرز بسبب التكاثر النشيط للحمة المتوسطة الوعائية، عدد من الانغمادات الكيسية الشكل ضمن الجوف البطيني المستبطن underlying ventricular cavity (الشكلان 18.19 ج و 20.19 د). تُشكّل هذه الانغمادات الشبيهة باللمّة tuftlike الصغيرة المشيموية choroid plexus التي تنتج السائل النخاعي.

الدماغ المتوسط Metencephalon

يتميّز الدماغ المتوسط مثل الدماغ البصلي، بالصفيحتين القاعدية والجناحية (الشكل 19.19) ويتشكّل مركّبان جديدان هما: (أ) المخيخ cerebellum مركز تنسيق الوضعة والحركة (الشكل 20.19). (ب) الجسر مسلك الألياف العصبية بين النخاع والقشرة المخيخية والقشرة المخية.

تحتوي كل صفيحة قاعدية من الدماغ المتوسط (الشكل 19.19) على ثلاث مجموعات من العصبونات الحركة هي: (أ) المجموعة الصّادرة الجسدية الإنسية، التي تُعطي المنشأ لنوى العصب المُبْعَد abducens، (ب) المجموعة الصّادرة الحشوية الخاصة، التي تحتوي

نوى العصبين ثلاثي التوائم والوجهي، اللذين يُعَصَّبَان عضلات القوسين البلعوميين الأول والثاني. (ج) المجموعة الصادرة الحشوية العامة، التي تُعَصَّب محاورها axons الغدد تحت الفك السفلي وتحت اللسان.



الشكل 20.19: أ. منظر ظهراني للدماغ المتوسط والدماغ المؤخر rhomencephalon عند جنين 8 أسابيع. سقف البطين الرابع وقد استؤصل ليسمح برؤية أرضيته. ب. منظر مشابه عند جنين 4 شهور لاحظ الشق المشيموي والفتحتين الإنسية والوحشية في سقف البطين الرابع ج. صورة مجهرية إلكترونية تفريسية لجنين فأر في مرحلة أكبر قليلاً من تلك في آ تظهر المنشم المخيخي cerebellar primordium (السهم) ممتداً إلى ضمن البطين الرابع (V) M الدماغ المتوسط. د. تكبير عالٍ للناحية المخيخية في ج. الضفيرة المشيموية (السهم) في سقف البطين الرابع (V).

تتمدد الطبقة الهامشية من الصفائح القاعدية للدماغ التالي بحيث تصبح جسراً لأجل مرور الألياف العصبية الواصلة بين القشرة المخية والقشرة المخيخية مع النخاع. وبذلك يعرف هذا الجزء من الدماغ التالي باسم الجسر Pons. يحتوي الجسر إضافة للألياف العصبية، على

الثويات الجسرية، التي تنشأ في الصفائح الجناحية للدماغ التالي والدماغ البصلي (الأسهم، الشكل 19.19).

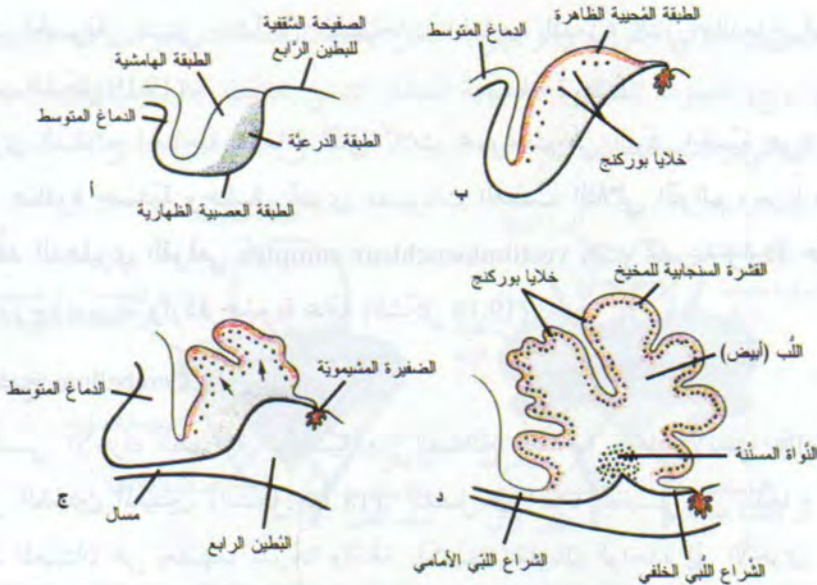
تحتوي الصفائح الجناحية للدماغ التالي ثلاث مجموعات من النوى الحسية هي: (أ) مجموعة صادرة جسدية وحسية، تحتوي عصبونات العصب الثلاثي التوائم وجزءاً صغيراً من المعقد الدهليزي القوقعي vestibulocochlear complex (ب) مجموعة واردة حشوية خاصة و(ج) مجموعة واردة حشوية عامة (الشكل 19.19).

المخيخ Cerebellum

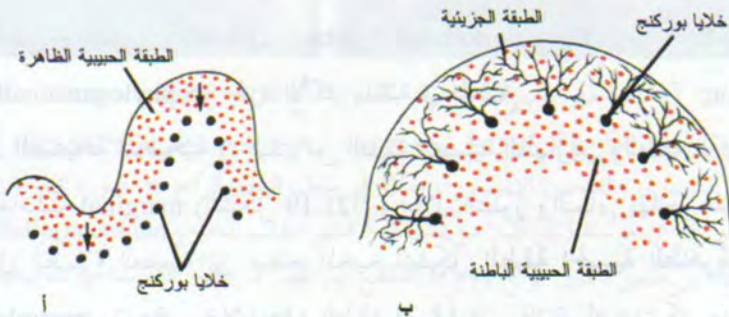
تتحني الأجزاء الظهرانية الوحشية من الصفائح الجناحية باتجاه الإنسي medially وتشكل الشفتين المعينتين (الشكل 18.19). تنفصل في الجزء الذنبي من الدماغ التالي الشفتان المعينتان عن بعضهما بدرجة واسعة، لكنهما تتقاربان الواحدة إلى الأخرى أسفل الدماغ المتوسط مباشرة عند الخط المتوسط (الشكل 20.19). تنضغط الشفتان المعينتان باتجاه رأسي ذنبي نتيجة لزيادة تعمق الثنية الجسرية، وتشكلان **الصفحة المخيخية** (الشكل 20.19) تبدي هذه الصفحة عند الجنين بعمر 12 أسبوعاً جزءاً وسطانياً صغيراً، هو **الدودة vermis**، وجزئين جانبيين هما نصف الكرة، وسرعان ما يفصل شق مستعرض العقيدة nodule عن الدودة، والتدفة flocculus الجانبية عن نصفي الكرة (الشكل 20.19 ب). إن هذا **الفص التدفي العقيدي flocculonodular lobe** من ناحية التطور السلافي phylogenetically هو الجزء الأكثر بدائية في المخيخ.

تتألف **الصفحة المخيخية** في البدء من الطبقة العصبية الظهرية، والطبقة الرّدائية mantle والطبقة الهامشية marginal (الشكل 21.19 أ) وخلال التطور والنماء، يهاجر عدد من الخلايا المشكلة في الظهارة العصبية إلى سطح المخيخ لتشكل **الطبقة الحبيبية الظاهرة external granular layer**. تستبقي خلايا هذه الطبقة قدرتها على الانقسام وتشكل منطقة تكاثرية على سطح المخيخ (الشكل 21.19 ب و ج).

تعطي **الطبقة الحبيبية الظاهرة** في الشهر السادس من النماء المنشأ لمختلف الأنماط الخلوية. تهاجر هذه الخلايا باتجاه خلايا بوركنج Purkinje المتمايزة (الشكل 22.19)، وتُعطي المنشأ

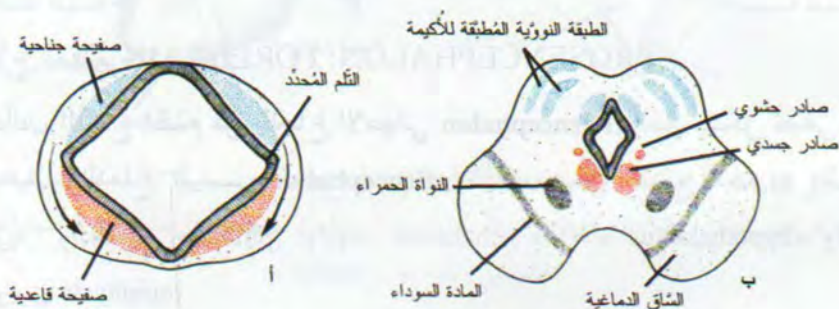


الشكل 21.19: مقاطع سهمية sagittal عبر سطح الدماغ التالي يُظهر نماء المخيخ. آ. 8 أسابيع (تقريباً 30 مم). ب. 12 أسبوعاً (70 مم). ج. 13 أسبوعاً. د. 15 أسبوعاً. لاحظ تشكّل الطبقة الحبيبية الظاهرة على سطح الصفيحة المخيخية (ب و ج). خلال المراحل المتأخرة تهاجر خلايا الطبقة الحبيبية الظاهرة باتجاه الدّاخل لتختلط مع خلايا بوركنج Purkinje وتشكّل القشرة النهائية للمخيخ. النواة المسنّنة هي إحدى النوى المخيخية العميقة، لاحظ الشراعين velum الأمامي والخلفي.



الشكل 22.19: مراحل نماء القشرة المخيخية. آ. تشكّل الطبقة الحبيبية الظاهرة على سطح المخيخ طبقة تكاثريّة تنشأ منها الخلايا الحبيبية. وهي تهاجر باتجاه الدّاخل من السطح (الأسهم). تشتق الخلايا الشبيهة بالسّلة والخلايا النجميّة من الخلايا التكاثرية في المادّة البيضاء المخيخية. ب. القشرة المخيخية بعد الولادة. تظهر خلايا بوركنج المتمايزة، والطبقة الجزيئية molecular layer على السطح، والطبقة الحبيبية الباطنة تحت خلايا بوركنج.

للخلايا الحبيبية **granule cells**. أما الخلايا الشبيهة بالسلة **Basket** والخلايا النجمية **stellate** فتنتجها الخلايا التكاثرية في المادة البيضاء المخيخية. إن قشرة المخيخ، المؤلفة من خلايا بوركنج. وعصبونات غولجي **Golgi II** وعصبونات تنتجها الطبقة الحبيبية الظاهرة، تصل إلى حجمها النهائي بعد الولادة (الشكل 22.19 ب). أما التوى المخيخية العميقة، مثل النواة المستننة **dendate nucleus**، فتصل إلى موضعها النهائي قبل الولادة (الشكل 21.19 د).



الشكل 23.19: آ وب. وضع الصفائح الجناحية والقاعدية وتمايزها في الدماغ المتوسط في المراحل المختلفة من النماء. يشير السهم في آ إلى المسلك الذي تتبعه الخلايا في الصفائح الجناحية لتشكل النواة الحمراء والمادة السوداء. لاحظ النويات المحركة المختلفة في الصفائح القاعدية

الدماغ المتوسط: MESENCEPHALON: MIDBRAIN

تحتوي كل صفائح قاعدية في الدماغ المتوسط (الشكل 23.19) على مجموعتين من التوى المحركة هما: (آ) مجموعة صادرة جسدية إنسية، تمثلها الأعصاب المحركة للعين **oculomotor** والقوقعية **trochlear**، التي تُعصَّب عضل العين و(ب) مجموعة صادرة حشوية عامة صغيرة، تمثلها نواة إدينغر - فيستفال **Edinger-Westphal**، التي تُعصَّب العضلة المصرة للحدقة **sphincter papillary muscle** (الشكل 23.19 ب). تكبر الطبقة الهامشية من كل صفائح قاعدية وتشكل الساق الدماغية **crus cerebri**. تعمل هذه السيقان كمسالك للألياف العصبية النازلة من القشرة المخية إلى المراكز السفلية في الجسر والنخاع. تظهر في البدء الصفائح الجناحية من الدماغ المتوسط كارتفاعين طولانيين يفصل بينهما انخفاض ضحل

على الخطّ المتوسط (الشكل 23.19). مع تقدّم النّماء، يقسم تلمّ مستعرض كل ارتفاع إلى أكيمة **colliculus** أمامية (علويّة) وخلفيّة (سفلية) (الشكل 23.19 ب). تعمل الأكيمة **colliculi** الخلفية كمحطّات تبديل synaptic تشابكيّة للمنعكسات السّميّة، وتعمل الأكيمة الأمامية كمراكز ترابطية correlation ومنعكسيّة reflex للدفعات البصريّة visual impluses. تتشكّل الأكيمة بوساطة موجات من الأرومات العصبية neuroblasts المهاجرة إلى ضمن المنطقة الهامشيّة المتراكبة. وهنا تنتظم في طبقات (الشكل 23.19 ب).

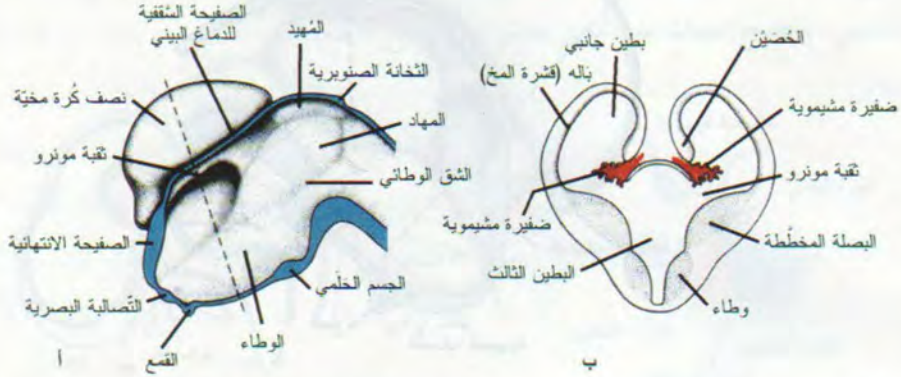
الدّماغ المقدّم PROSENCEPHALON: FOREBRAIN

يتألّف الدّماغ المقدّم من الدّماغ الانتهاءي **telencephalon**، الذي يشكل نصفي الكرة المخيخية، والدّماغ البيني **diencephalon**، الذي يشكّل القديح البصري والسّويقة البصرية، والنّخامية **pituitary**، والمهاد **thalamus**، والوطاء **hypothalamus**، والجسم الصنوبري **epiphysis**.

الدّماغ البيني Diencephalon

الصفحة السقفية والجسم الصنوبري Roof plate and Epiphysis إنّ الدّماغ البيني، الذي يتنامى من الجزء المتوسط من الدّماغ المقدّم (الشكلان 5.19 و 17.19)، يعتقد بأنّه يتألّف من صفحة سقفية وصفيحتين جناحيّتين، ولكن تنقصه الأرضية والصفائح القاعدية (والغريب أنّ القنفذ الصوتي SHH، وأصمة الخطّ المتوسط البطاناني يعبر عنه في أرضية الدّماغ البيني، ممّا يشير إلى وجود صفّحة قاعيّة floor plate). تتألّف الصّفّحة السقفية للدّماغ البيني من طبقة مفردة من خلايا البطانة العصبية ependymal المغطّاة باللّحمة المتوسطة الوعائية. تعطي هذه الطبقات معاً المنشأ للصفيرة المشيمويّة **choroid plexus** للبطين الثالث (انظر الشكل 30.19). يتنامى الجزء الأقرب للذنب من الصّفّحة السقفية إلى الجسم الصنوبري **epiphysis or pineal body**. يظهر هذا الجسم في البداية على شكل ثخانة ظهاريّة على الخطّ المتوسط، لكنّه يبدأ مع الأسبوع السّابع بالاندلاق evaginate (الشكلان 24.19 و 25.19) ويصبح في النهاية عضواً صلباً على سطح الدّماغ المتوسط (انظر الشكل 30.19) الذي يعمل كقناة channel، يؤثر الضوء والظلام عبرها على النّظم

الصمّاوي endocrine والسلوكي. كثيراً ما يترسّب الكالسيوم في الجسم الصنوبري عند البالغ وبذلك يفيد كواسم على الصورة الشعاعية للجمجمة.



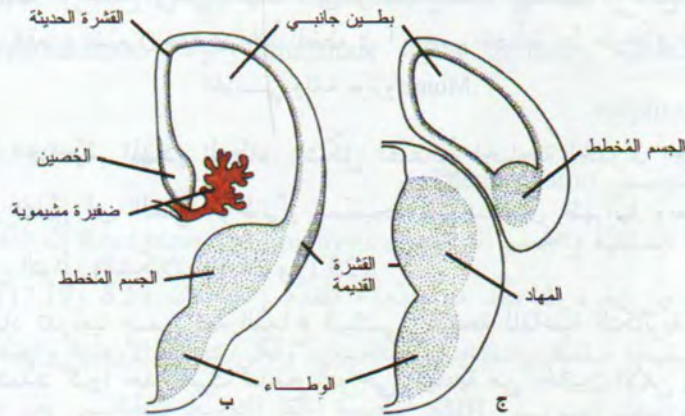
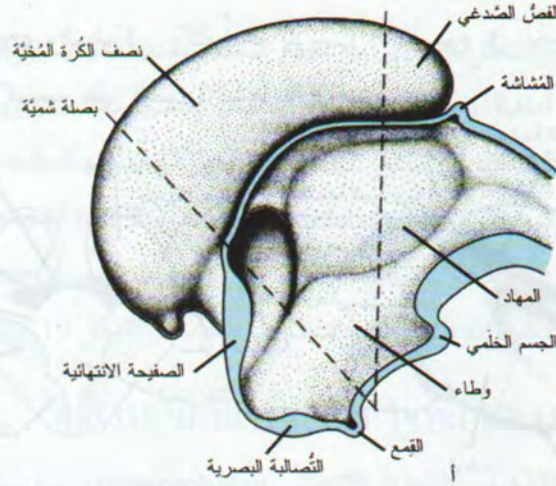
الشكل 24.19: أ. السطح الإنسي للنصف الأيمن من الدماغ المقدم عند جنين 7 أسابيع. ب. مقطع مستعرض عبر الدماغ المقدم في مستوى الخط المتقطع في أ. الجسم المخطط ينتأ خارجاً في أرضية البطين الجانبي وثقبية مونرو Monro.

الصفيحة الجناحية، المهاد، الوطاء. تشكّل الصفائح الجناحية الجدران الجانبية للدماغ البيني. يقسم التلم، أي الشق الوطائي، الصفيحة إلى منطقتين ظهرانية وبطنانية، المهاد والوطاء، على التوالي (الشكلان 24.19 و 25.19).

ويبرز المهاد تدريجياً ضمن لمعة الدماغ البيني كنتيجة للفاعلية التكاثرية، وكثيراً ما يكون هذا التمدد كبيراً جداً بحيث تندمج النواحي المهادية من الجانبين الأيمن والأيسر على الخط المتوسط، وتشكلان الكتلة المتوسطة massa intermedia أو الوصلة بين المهادين

interthalamic connexus.

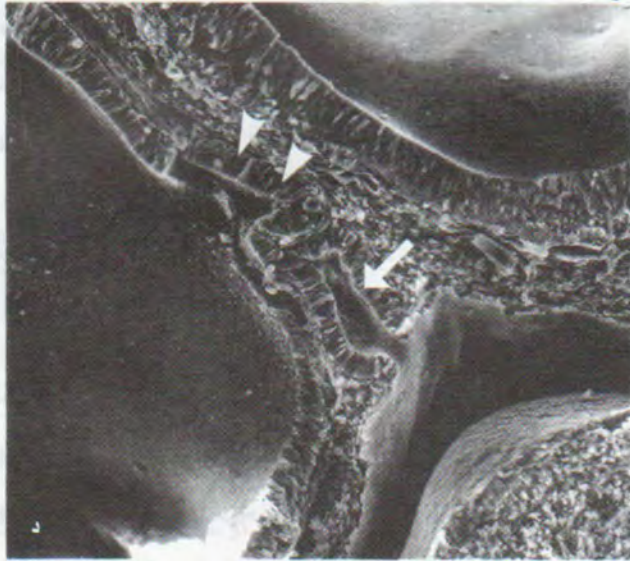
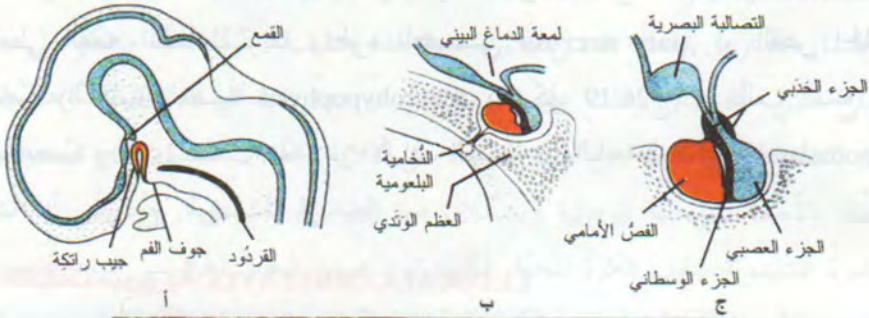
يتميز الوطاء الذي يشكّل الجزء السفلي من الصفيحة الجناحية، إلى عدد من الباحت النووية nuclear areas التي تنظّم الوظائف الحشوية، بما في ذلك النوم، والهضم، ودرجة حرارة الجسم، والسلوك الانفعالي. يشكّل أحد هذه المجموعات، أي الجسم الحلمي mamillary body ناشزة protuberance محدّدة على السطح البطناني للوطاء على جانبي الخط المتوسط (الشكلان 24.19 و 25.19).



الشكل 25.19: آ. السطح الإنسي للنصف الأيمن من الدماغ الانتهائي والدماغ البيني عند جنين 8 أسابيع. ب وج. مقاطع مستعرضة عبر النصف الأيمن من الدماغ الانتهائي، والدماغ البيني في مستوى الخطوط المتقطعة في آ.

التخامية أو الغدة النخامية. تنامي النخامية أو الغدة النخامية من جزئين مختلفين تماماً هما: (آ) نتوء خارجي أديمي ظاهر من الثغرة stomodeum أمام الغشاء القموي البلعومي مباشرة، تعرف بجيبية راتكة Rathke's pouch، و(ب) امتداد للأسفل من الدماغ البيني، هو القمع infundibulum (الشكلان 26.19 آ ود).

تظهر جيبه رائكة على شكل اندلاق من الجوف القموي، وينمو لاحقاً ظهراً باتجاه القمع عندما يكون الجنين بعمر 3 أسابيع تقريباً. يفقد اتصاله مع جوف الفم مع نهاية الشهر الثاني، ويصبح عندئذٍ على تماس مباشرٍ ووثيقٍ مع القمع.



الشكل 26.19: آ. مقطع سهمي عبر الجزء الرأسي لجنين 6 أسابيع يظهر جيبه رائكة كمجيب خارجي ظهري من جوف الفم والقمع على شكل ثخانة في أرضية الدماغ البيني. ب وج. مقاطع سهمية عبر النخامية النامية في الأسبوع 11 و16 من النماء، على التوالي. لاحظ تشكّل الجزء الخنثي pars tuberalis المحيطة بسويقة الجزء العصبي pars nervosa. د. صورة مجهرية إلكترونية تفريسية بتكبير عالٍ لناحية النخامية النامية يشبه آ. جيبه رائكة (السهم) والقمع (رؤوس الأسهم) مرئية.

يزداد عدد الخلايا في الجدار الأمامي للجيبه رائكة خلال تقدّم النماء بسرعة، وتُشكّل

الفصّ الأمامي للتخامية أو التخامية الغدية **adenohypophysis** (الشكل 26.19 ب). ينمو امتداد صغير من هذا الفص، هو الجزء الحُدْبِي **pars tuberalis**، على طول سويقة stalk القمع الذي يحيط بها في النهاية (الشكل 26.19 ج). يتطوّر الجدار الخلفي لجيب راتكة إلى الجزء المتوسط **pars intermedia**، والذي يبدو أنّه قليل الأهمية عند البشر. يُعطي القمع المنشأ للسويقة والجزء العصبي **pars nervosa**، أو الفص الخلفي للتخامية (التخامية العصبية **neurohypophysis**) (الشكل 26.19 ج). ويتألف القمع من خلايا عصبية ويحتوي كذلك عدداً من الألياف العصبية من الباحة الوطائية **hypothalamic area**.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

عيوب تخامية Hypophyseal Defects

يُبقى أحياناً جزء صغير من جيب راتكة في سقف البلعوم مشكلاً التخامية البلعومية **pharyngeal hypophysis**. تنشأ الأورام القحفية البلعومية **Craniopharyngiomas** من بقايا جيب راتكة. ويمكن أن تتشكّل ضمن السرج التركي أو على طول سويقة التخامية. لكن عادة ما تتوضع فوق السرج. ويمكن أن تسبّب مَوَه الرأس **hydrocephalus** وخلل وظيفة التخامية (مثال البُوالَة التفْهَة **diabetes insipidus**، وفشل النمو **growth failure**).

الدماغ الانتهائي Telencephalon

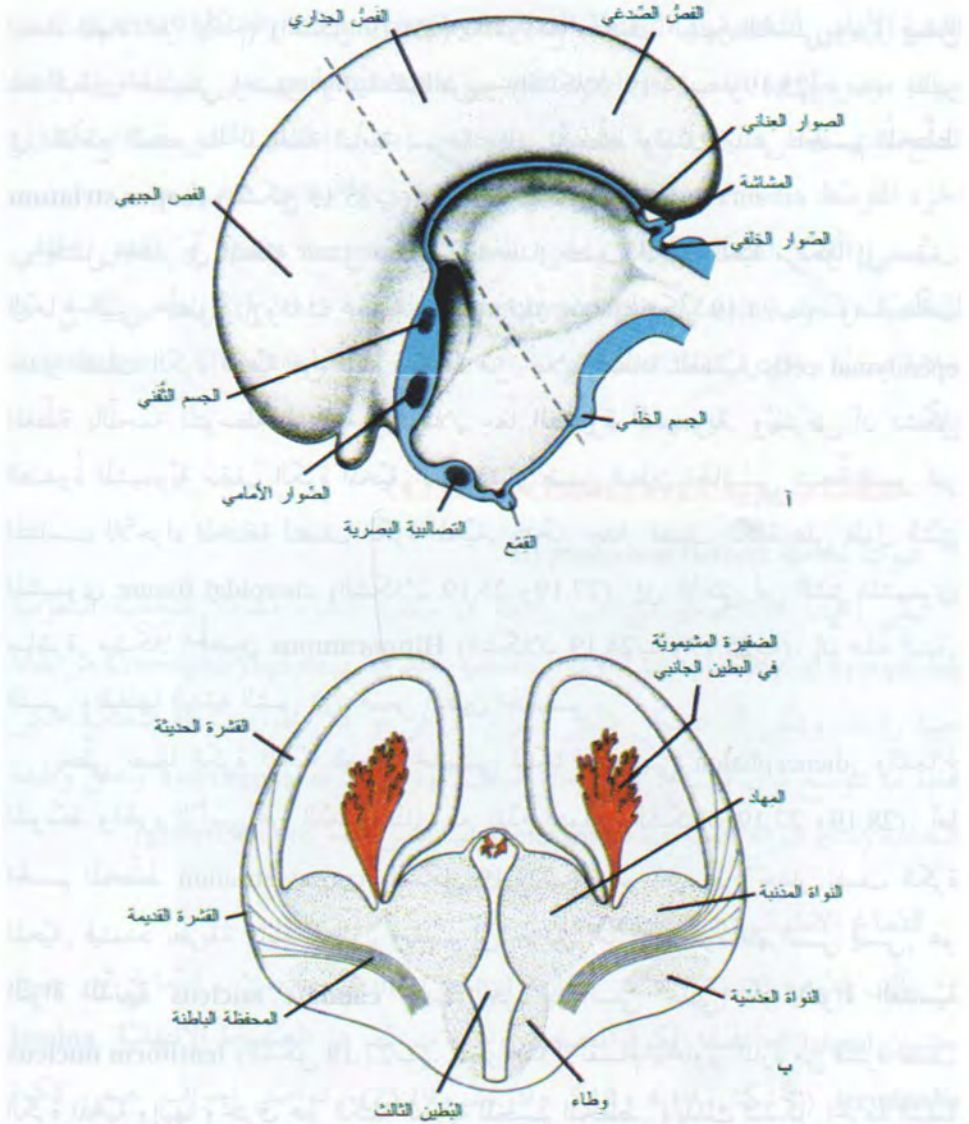
يتألف الدماغ الانتهائي الأكثر مقاربية **most rostral** في حويصلات الدماغ، من جيبين جانبيين **lateral** هما نصف الكرة المخية، وجزء متوسط هو الصفيحة الانتهازية **lamina terminalis** (الأشكال 4.19 و 5.19 و 24.19 و 25.19). تتواصل أجواف نصفي الكرة المخية: أي البطينان الجانبيان مع لمعة الدماغ البيني من خلال الثقبين بين البطينين لمونرو **interventricular foramina of Monro** (الشكل 24.19).

نصفا الكرة المخية **Cerebral Hemispheres** ينشأ نصف الكرة المخية في بداية الأسبوع الخامس من النماء كاندلاقين **outpocketings** في جانبي الجدار الوحشي للدماغ الأمامي (الشكل 24.19). يبدأ الجزء القاعدي من نصفي الكرة المخية (أي الجزء الذي شكّل في البدء

امتداد المهاد نحو الأمام) (الشكل 24.19) بالنمو مع منتصف الشهر الثاني وبرز ضمن لمعة البطين الجانبي وضمن أرضية ثقبه مونزو (الشكلان 24.19 ب و 25.19 آ و ب). يظهر في المقاطع المستعرضة للمنطقة النامية بسرعة مظهر مُخطَّط ولذلك يدعى الجسم المخطَّط **corpus striatum** (الشكل 25.19 ب).

يفشل الجدار في المنطقة التي يكون فيها جدار نصف الكرة المخية مرتكزاً إلى سقف الدماغ البيني، بتطوير أرومات عصبية ويبقى رقيقاً جداً (الشكل 24.19 ب). وهنا يتألف جدار نصف الكرة المخية من طبقة وحيدة من خلايا البطانة العصبية *ependymal cells* المغطاة باللحمة المتوسطة الوعائية ويشكلان معاً **الضفيرة المشيموية**. ويُفترض أن تشكّل الضفيرة المشيموية سقف الكرة المخية، لكنها تبرز ضمن البطين الجانبي نتيجة للنمو غير المتناسب للأجزاء المختلفة لنصف الكرة المخية. يتشخّن جدار نصف الكرة على طول الشق المشيموي **choroidal fissure** (الشكلان 25.19 و 27.19). إلى الأعلى من الشق المشيموي مباشرة، مشكلاً **الحُصين Hippocampus** (الشكلان 24.19 ب و 25.19 ب). إن هذه البنية، التي وظيفتها البدئية الشم، تبرز ضمن البطين الجانبي.

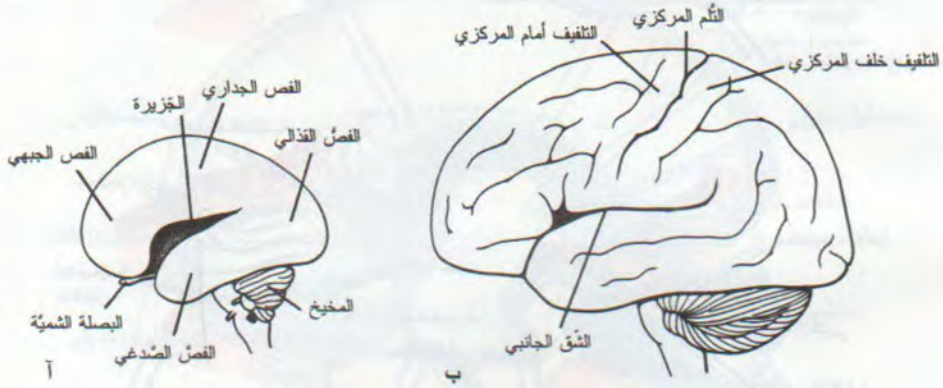
يغطي نصف الكرة المخية الوجه الجانبي للدماغ البيني **diencephalon**، والدماغ المتوسط والجزء الرأسي من الدماغ التالي مع تقدّم التمدّد (الشكلان 27.19 و 28.19). أما الجسم المخطَّط **corpus striatum** (الشكل 24.19 ب) وهو جزء من جدار نصف الكرة المخية، فيتمدد بطريقة مماثلة للخلف ويقسم إلى جزئين هما: (آ) جزء ظهراني إنسي، هو **النواة الذنبية caudate nucleus** و(ب) جزء بطناني جانبي، هو **النواة العدسية lentiform nucleus** (الشكل 27.19 ب). يُنجز هذا الانقسام بالحاوير المارة من قشرة نصف الكرة المخية وإليها وتخترق عبر الكتلة النووية للجسم المخطَّط. وبذلك تشكّل الحزمة الليفية التي تُعرف باسم **المحفظة الباطنة internal capsule** (الشكل 27.19 ب). يندمج في الوقت نفسه الجدار الإنسي لنصف الكرة المخية مع الجدار الوحشي للدماغ البيني، وتصبح **النواة المذنبة والمهاد على تماس وثيق** (الشكل 27.19 ب).



الشكل 27.19: أ. السطح الإنسي للنصف الأيمن من الدماغ الانتهائي والدماغ البيني عند جنين (10) أسابيع. ب. مقطع مستعرض عبر نصف الكرة المخية والدماغ البيني في مستوى الخط المتقطع في أ.

يؤدي النمو المتواصل لنصفي الكرة المخية بالاتجاهات الأمامية والظهرانية والسفلية إلى تشكّل الفصوص الجبهية والصدغية والقذالي occipital، على التوالي، ولما كان النمو في

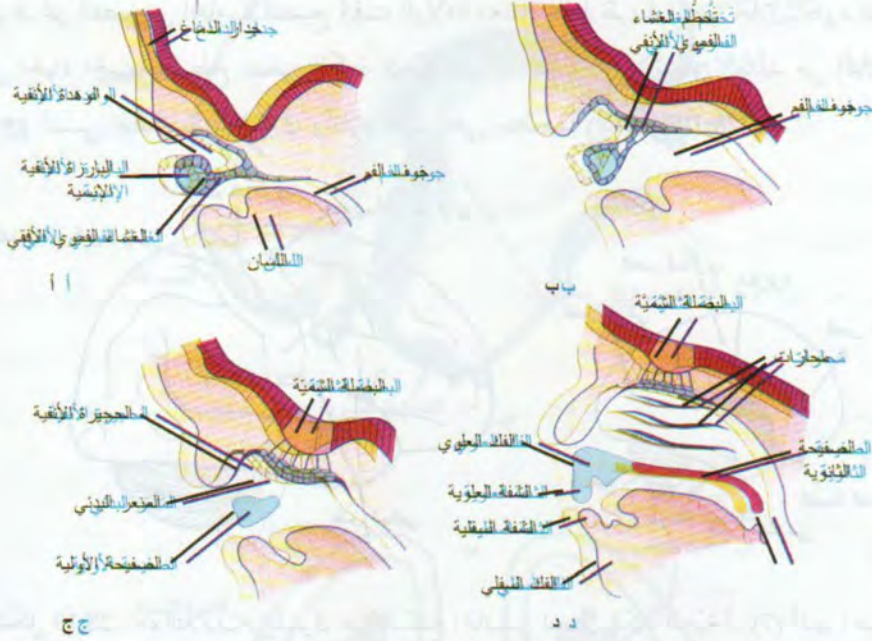
المنطقة المراكبة overlying للجسم المخطط بطيئاً، فإنّ الباحة بين الفصين الجبهي والصدغي تصبح منخفضة وتعرف باسم الجزيرة **insula** (الشكل 28.19آ). تُغطّي هذه الباحة فيما بعد بفرط نمو الفصوص المجاورة لتصبح وقت الولادة مغطاة تماماً تقريباً. ينمو خلال الجزء النهائي من الحياة الجنينية، سطح نصفي الكرة المخية بسرعة كبيرة بحيث تُخلَق العديد من التلافيف **gyri** التي تفصل بينها شقوق وأتلام تظهر على سطحها (الشكل 28.19ب).



الشكل 28.19: نماء التلافيف والشقوق على السطح الجانبي لنصف الكرة المخية آ. (7) أشهر، ب. (9) أشهر.

نماء القشرة Cortex Development تنامي القشرة المخية من قشرة المخ **pallium** (الشكل 24.19) التي لها ناحيتان: (آ) القشرة القديمة **paleopallium or archpallium** التي تتوضع وحشي الجسم المخطط مباشرة (الشكل 25.19ب) و(ب) القشرة الحديثة **neopallium** بين الحصين **hippocampus** والقشرة القديمة (الشكلان 25.19ب و 27.19ب). تهاجر موجات من الأرومات العصبية في القشرة الحديثة، إلى موضع تحت الأم الحنون **subpial position** ومن ثمّ تتمايز إلى عصبونات ناضجة تماماً. عندما تصل الموجة التالية من الأرومات العصبية، فإنّها تهاجر من خلال طبقات الخلايا الأبر في التشكّل إلى أن تصل إلى الموضع تحت الأم الحنون. ولذا تحصل الأرومات العصبية الأبر في التشكّل على موضع عميق في القشرة، بينما تحصل التي تشكّلت فيما بعد على موضع أكثر سطحية. يصبح للقشرة عند الولادة مظهر مخطط بسبب تمايز الخلايا في طبقات. تحتوي القشرة

الحركة عدداً كبيراً من الخلايا الهرمية pyramidal، وتتميز الباحت الحسية بالخلايا الحبيبية granular cells.



الشكل 29.19: أ. مقطع سهمي عبر الوحدة الأنفية والحافة السفلية للناشرة الأنفية الإنسية لجنين 6 أسابيع. الجيب الأنفي البدائي مفصول عن الجوف القموي بالغشاء القموي الأنفي ب. مقطع مشابه لما في آ باتجاه نهاية الأسبوع السادس مظهراً اختراق الغشاء القموي الأنفي ج. في الأسبوع السابع، العصبونات في الظهارة الأنفية لها استطالات ممتدة تماس مع أرضية الدماغ الانتهائي في ناحية البصلات الشمية المتنامية. د. تتشكل مع الأسبوع التاسع، بنى قموية أنفية هائية، والعصبونات في الظهارة الأنفية الجيدة التمايز، وتبدأ العصبونات الثانوية من البصلات الشمية إلى الدماغ بالتطور. وتشكل مع بعضها البصلات الشمية والمسارات الشمية للعصبونات الثانوية معاً العصب الشمي (انظر الشكل 30.19).

البصلات الشمية Olfactory Bulbs يعتمد تمايز الجهاز الشمي على تأثيرات ظهارية لُحمية متوسطة. ويحدث ذلك بين خلايا العُرف العصبي والأدم الظاهر للناشرة prominence الجبهة الأنفية لتشكل اللوحات placodes الشمية (الشكل 29.19) وبين هذه الخلايا العرفية نفسها وأرضية الدماغ الانتهائي لتشكل البصلات bulbs الشمية. تتمايز الخلايا في اللوحات الأنفية إلى عصبونات حسية بدئية في الظهارة الأنفية التي تنمو

صوار القَبْوِ fornix c. الذي تنشأ أليافه في الحُصين وتلتقي على الصَّفِيحة الانتهازية قريباً من الصَّفِيحة السقفية للدماغ البيني. تستمر الألياف من هنا، مشكّلةً جملة قوسية خارج الشَّق المشيموي مباشرة، إلى الجسم الحلمي والوطاء.

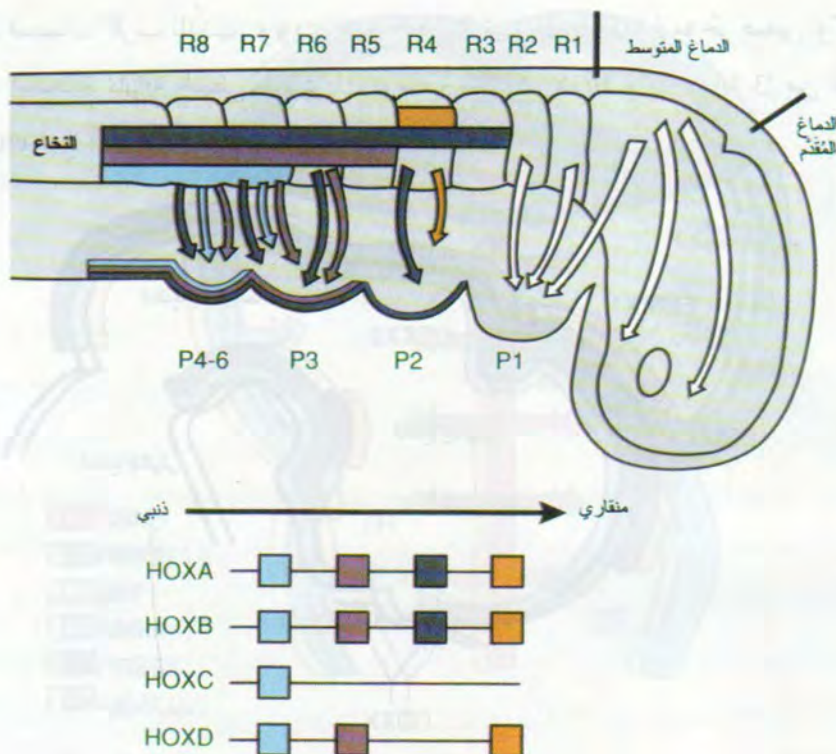
الصَّوَار الأهم هو الجسم الثفني corpus callosum الذي يظهر مع الأسبوع العاشر من النماء ويوصل الباحت اللّاشميّة للقشريتين المخيّتين اليسرى واليمنى. يشكّل في البداية حزمة صغيرة في الصَّفِيحة الانتهازية، ويمتد أولاً إلى الأمام ثمّ للخلف، متقوساً فوق سقف رقيق من الدماغ البيني (الشكل 30.19).

تظهر ثلاثة صورات أخرى إضافة للصَّورات الثلاثة المتنامية في الصَّفِيحة الانتهازية، اثنان منها هما **الصَّوَار الخلفي والصَّوَار العناني habenular**، ويتوضعان مباشرة في الأسفل وفي الجدار المنقاري لسويقة الغدة الصنوبرية pineal gland. أما الصَّوار الثالث فهو **التّصالبة البصريّة optic chiasma**، التي تظهر في الجدار المنقاري للدماغ البيني، وتحتوي أليافاً من النصفين الإنسيين للشبكيّتين retinae (الشكل 30.19).

التناظم الجزيئي لنماء الدماغ

Molecular regulation of brain development

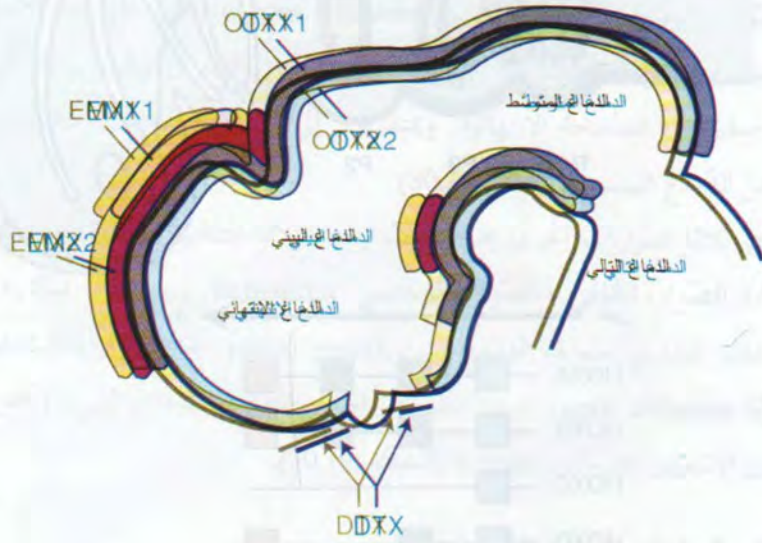
يبدأ الإطارز patterning الأمامي الخلفي (القحفي الذّني) للجهاز العصبي المركزي منذ باكورة النماء، أثناء تكوّن المعيدة gastrula والتحريض العصبي (انظر الفصلين 4 و5). عندما تتأسّس الصَّفِيحة العصبية، تصدر الأوامر لفصل الدماغ إلى نواحي: الدماغ المقدّم، والدماغ المتوسّط، والدماغ المؤخّر، من جينات متماثلة **الصندوق Homoeobox** المعبر عنها في القردود Notochord، والصَّفِيحة أمام القردود precordal plate والصَّفِيحة العصبية. للدماغ المؤخّر ثنائي قطع هي **القُسيمات المعينية rhombomeres**، ولها طُرُز تعبير مختلفة في صنف قرون الاستشعار القدمية Antennapedia من الجينات المتماثلة الصندوق، أي الجينات **Hox** (انظر الفصل 5). يعبر عن هذه الجينات بطُرُز متراكبة متداخلة، فالجينات عند معظم النهاية 3' من العنقود لها حدود أمامية أكثر، والجينات المتماثلة تشرّيحاً لها ميادين تعبير متماثلة (الشكل 31.19). كذلك الجينات عند النهاية 3' يعبر عنها باكراً قبل الموجودة في



الشكل 31.19: طُرُزُ تعبير الجين HOX في الدماغ المؤخّر وطراز هجرة خلية العرف العصبي إلى الأقواس البلعومية. يعبر عن جينات HOX بطُرُز متشابهة overlapping patterns تنتهي عند حدود قسيمية معينة نوعية specific rhombomere boundaries. تمتلك الجينات عند النهاية 3 من عنقود ما cluster معظم الحدود الأمامية وتمتلك الجينات المتماثلة paralogous genes تشريحياً ميادين domains تعبير متماثلة. هذه الجينات لها قيمة موضعية positional على طول المحور الأمامي الخلفي للدماغ المؤخّر، وتُحدّد هوية القسيمات المعينية، وتُعين مشتقاتها.

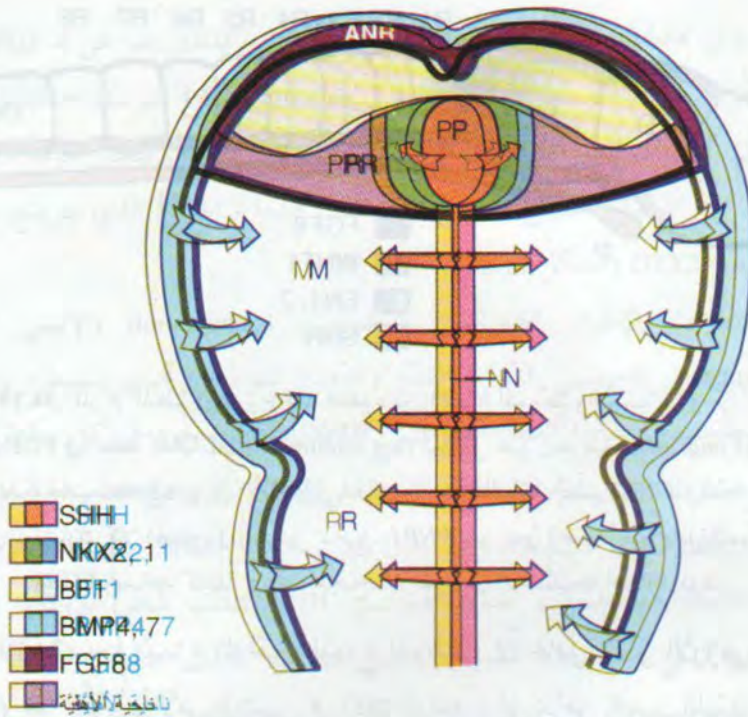
النهاية 5، وبذلك تتأسّس علاقة مؤقتة لطرز التعبير. تُضفي هذه الجينات قيمة موضعية على طول المحور الأمامي الخلفي للدماغ المؤخّر، وتحدّد هوية القسيمات المعينية، وتحدّد اشتقاقاتها. أما كيف يحدث هذا التناظم فغير واضح، مع أنّ الريتينويدات retinoids (حمض الريتينويك) تؤدي دوراً حاسماً في تناظم تعبير HOX فعلى سبيل المثال: يحرف فرط حمض الريتينويك تعبير HOX إلى الأمام، ويتسبّب بأن تتمايز القسيمات المعينية الأقرب للقحف إلى

أنماط قسيمات أقرب للذنب، ويؤدي عوز حمض الريتينويك إلى دماغ مؤخر صغير. وكذلك هناك استجابة تمايزية لحمض الريتينويك بواسطة الجينات *HOX* وأما النهاية '3 من العنقود cluster فهي أكثر حساسية من النهاية '5.



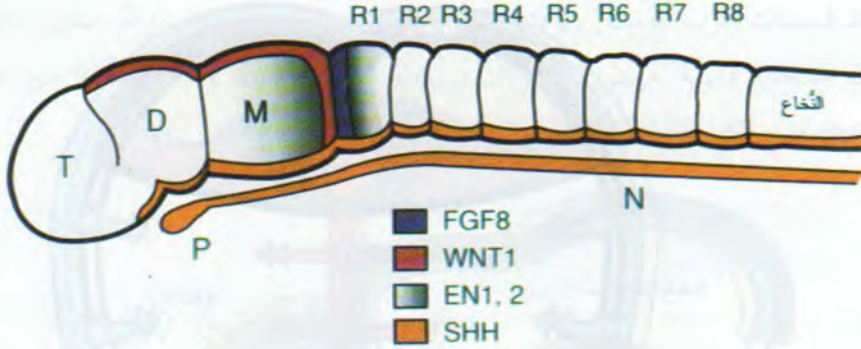
الشكل 32.19: طُرُز التعبير المتشابهة للجينات المتماثلة الصندوق التي تحدّد هويّات نواحي الدماغ المقدم والدماغ المتوسط.

كذلك يُنظّم تعيين نواحي الدماغ المقدم والدماغ المؤخر بواسطة الجينات التي تحوي صندوقاً متماثلاً *homeobox*. وعلى أي حال، ليست هذه الجينات من صنف قرون الاستشعار القدامية *Antennapedia class* التي يتوقف معظم حدّها الأمامي للتعبير عند القسم المعيني 3. وبذلك اتخذت جينات جديدة دور الإطراز لهذه النواحي من الدماغ، التي تشكّل من الناحية التطورية (الرأس الجديد) *new head*. أمّا في مرحلة الصفيحة العصبية، فإنّ *LIMI* المعبرة في الصفيحة أمام القردود، و *OTX2* التي تعبّر في الصفيحة العصبية، تعدّان هامتين لتصميم ناحيتي الدماغ المقدم والدماغ المؤخر، مع دعم *LIMI* لتعبير *OTX2*. (يعبّر عن هذه الجينات كذلك في مراحل باكراً من تكوّن المعيدة *gastrula*، وتساعد كذلك في تعيين كامل الناحية القحفية من الأديم الظاهر). حالما تظهر الطيّات



الشكل 33.19: مخطط يوضح مركز التنظيم المسمى بالحافة العصبية الأمامية (ANR) تتوضع هذه الناحية في المنطقة الأكثر أمامية من الصفيحة العصبية وتفرز FGF8 الذي يحرض تعبير عامل المخ (BF1) في الأديم الظاهر العصبي. يُحرض هذا الأديم نماء الدماغ الانتهائي (نصفي الكرة المخية) والتعيين الناحيوي regional specification ضمن الدماغ المقدم (PR). يوجه كل من القنفذ الصوتي (SHH) المُفرز من الصفيحة أمام القردود (P) والقردود (N) الدماغ باتجاه بطناني ويحرض تعبير NKX2.1 الذي ينظم نماء الوطاء. وتتحكم البروتينات المخلقة للعظم 4 و7 المفردة من الأديم الظاهر اللاعصبي المحاور، بالإطار الظهري للدماغ. (M) الدماغ المتوسط. (R) الدماغ المؤخر.

العصبية والأقواس البلعومية فإن جينات متماثلة الصندوق إضافية، تتضمن OTX2، EMX1 و EMX2 المعبر عنها بطُرز نوعية و بطُرز متداخلة (متشابهة) (الشكل 32.19)، تعين هوية ناحيتي الدماغ المقدم والدماغ المتوسط. وحالما تتأسس هذه الحدود يظهر مركزان تنظيميان إضافيان هما: الحافة العصبية الأمامية (ANR) anterior neural ridge عند وصل الحافة القحفية للصفيحة العصبية والأديم الظاهر اللاعصبي (الشكل 34.19) والبرزخ



الشكل 34.19: المركز المنظم في البرزخ عند الحدود بين الدماغ المتوسط والدماغ المؤخر. تفرز هذه الناحية FGF-8 في حلقة كفاية ring circumferential تُحرّض تعبير إنغريليد 1 و 2 (*EN1*) و (*EN2*). بمدرجات gradients إلى الأمام وإلى الخلف من هذه المنطقة، يُنظّم *EN1* نماء الدماغ المتوسط الظهري، وتشارك كلا الجينيتين في تشكيل المخيخ. *WNR1* هو جين آخر يحرضه عامل النمو المسمى FGF8 ويساعد كذلك في نماء المخيخ. *N* القردود، *P* الصفيحة أمام القردود.

(الشكل 34.19) بين الدماغ المؤخر والدماغ المتوسط. إن عامل النمو الأرومي الليفي-8 (*FGF-8*) هو الجزيء الأمر الرئيسي في كلا الموقعين، إذ يحرض التعبير الجيني اللاحق الذي ينظّم التمايز. تقوم الحافة العصبية الأمامية ANR في مرحلة الجسيمات *somite* الأربعة، بتحرير *FGF-8* تعبير العامل الدماغى 1 (*BrainFactor1*) (الشكل 33.19). يُنظّم *BF1* عندئذ نماء الدماغ الانتهاى (نصف الكرة المخية) والتعيين التّاحي ضمن الدماغ المقدّم، بما في ذلك الدماغ الانتهاى القاعدي والشبكية. يعبر عن *FGF-8* في البرزخ وعند الموصل بين ناحيتي الدماغ المتوسط والدماغ المؤخر، بحلقة حول كفاف circumference هذا الموقع (الشكل 34.19). كذلك يُحرّض *FGF-8* تعبير إنغريليد 1 و 2 (*EN1* و *EN2*)، إذ تُعبّر جينات تحتوي صناديق متماثلة عنها بمدرجات *radiating gradients* مُشعّة إلى الأمام وإلى الخلف من البرزخ. ويُنظّم *EN1* النماء خلال ميدان تعبيرها، بما في ذلك الدماغ المتوسط الظهري (السقف *tectum*) والدماغ المؤخر الأمامي (المخيخ). بينما يُحرّض *EN2* فقط على نماء المخيخ. يُحرّض *FGF-8* كذلك تعبير *WNT1* في الشريط الكفافي أمام ناحية تعبير *FGF-8* (الشكل 34.19). يتأثر *WNT1* مع *EN1* و *EN2* لتنظيم نماء هذه الناحية، بما في ذلك المخيخ. يُمكن بالواقع أن يساعد *WNT1* في التعيين الباكر لناحية الدماغ المتوسط

إذ إنَّ تعبيره في هذه الناحية في مرحلة الصَّفِيحة العَصَبِيَّة. وكذلك يعبر عن *FGF-8* في هذا الوقت المبكر في الأديم المتوسط المستبطن لموصل *junction* الدماغ المتوسط - الدماغ المؤخر ويمكن لذلك أن يُنظَّم تعبير *WNT1* والإطراز البدئي لهذه الناحية. يتضيق موقع البرزخ إلى الخلف قليلاً من الموصل الحقيقي للدماغ المتوسط - الدماغ الخلفي الذي يتوضع عند الحدِّ الذنبى لتعبير *OTX2* (الشكل 32.19).

كذلك يحدث الإطراز الظهراني البطناني *dorsoventral* (الإنسي الوحشي *mediolateral*) في ناحيتي الدماغ المقدم والدماغ المتوسط. تجري السيطرة (التحكم) بالإطراز البطناني بواسطة القنفذ الصوتي *SHH* إذ إنه موجود في كل مكان من بقية الجهاز العصبي المركزي. يحرض القنفذ الصوتي *SHH* المفرز من الصَّفِيحة أمام القردود *precordial plate*، تعبير *NKX2.1* وهو جين يحتوي ميداناً متماثلاً ينظَّم نماء الوطاء. من الممتع أن نلاحظ أنَّ تعليمات القنفذ الصوتي *SHH* تتطلب شطر البروتين. فالبروتين المنتهي بـكربوكسي ينفذ هذه العملية، التي تتضمن كذلك حدوث ارتباط تساهمي *covalent* للكوليسترول إلى النهاية الكربوكسيَّة للمنتج المنتهي بأمين. يستبقي البروتين المنتهي بالأمين جميع الخصائص التعليمية (الأوامرية *signaling*) للقنفذ الصوتي *SHH*، وتصحبه مع الكوليسترول يساعد في انتشاره وتوزعه.

يجري التحكم بالإطراز الظهراني (الجاني) للأنبوب العصبي بالبروتينات المخلَّقة للعظم-4 و7 (*BoneMorphogenicProtein-4* و *BMP-7*) التي تعبر في الأديم الظاهر للصَّفِيحة غير العصبية *nonneural plate* والمجاورة للصَّفِيحة العصبية. تُحرَّض هذه البروتينات تعبير *MSX1* في الخطَّ المتوسط وتكظم تعبير *BF1* (الشكل 33.19).

تتأثر وتتداخل طُرُز تعبير الجينات المنظَّمة للإطراز الأمامي - الخلفي (القحفي الذنبى) والظهراني البطناني (الإنسي الوحشي) للدماغ عند حواف هذه النواحي. وأكثر من ذلك ثمة نواحي دماغية مختلفة مؤهَّلة للاستجابة لأوامر نوعية محدَّدة وليس لأخرى. مثلاً: يعبر الجزء القحفي فقط من الصَّفِيحة العصبية عن *NKX2.1* استجابة للقنفذ الصوتي *SHH*. وبطريقة مماثلة فإنَّ الصَّفِيحة العصبية الأمامية فقط هي التي تنتج *BF1* استجابة لـ *FGF-8*. وتُعبَّر مستويات الدماغ المتوسط عن *EN2* استجابة لتعليمات *FGF-8* ولذا

فإنَّ الأهليَّة للاستجابة competence to respond تُساعد كذلك في تعيين (تحديد) الاختلافات الناحيوية.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

عيوب قحفية Cranial Defects

اندماج مقدّم الدِّماغ (HPE) Holoprosencephaly ينطبق على مجموعة من الشذوذات، يؤدي فيها غيابُ بنى الخط المتوسّط إلى تشوّهات في الدِّماغ والوجه. يندمج في الحالات الوحيدة البطينان الجانبيان في حويصل دماغي انتهائي مفرد single telencephalic vesicle (HPE alobar غياب العارضة) وتندمج العينان وهناك حجيرة chamber أنفية مفردة مع عيوب وجهية أخرى على الخط المتوسّط (الشكل 35.19). يحدث بعض الانقسام في الدِّماغ الأمامي إلى نصفي كرة مخيَّة في الحالات الأقل وخامة، لكن يوجد تنام غير تام لبنى الخط المتوسّط، وعادة ما تكون البصلات والسُّبل الشميّة والجسم الثفني ناقصة التّنسج hypoplastic أو غائبة. أما في الحالات البسيطة جداً، فيكون الدليل الوحيد أحياناً على أنّ درجة ما من HPE قد حدثت هو وجود سنّ قاطعة مركزية central incisor (وحيدة). يحدث اندماج مقدّم الدماغ HPE في 1 من 15.000 ولادة حيّة، لكن توجد في حوالي 250/1 حَمَل ينتهي بإجهاض باكر. تؤدي الطفرات في القنفذ الصوتي SHH، وهو الجين الذي ينظّم بناء الخط المتوسّط البطناني وتأسيسه في الجهاز العصبي المركزي CNS، إلى بعض أشكال اندماج مقدّم الدِّماغ. وثمة سبب آخر هو عيوب التخليق البيولوجي للكوليسترول defective cholesterol biosynthesis ممّا يؤدي إلى متلازمة سميث - ليملي - أوبيتز Smith-lemli-Opitz s. ويصاب هؤلاء الأطفال بعيوب قحفية وجهية وفي الأطراف. ويوجد عند 5% منهم اندماج مقدّم الدِّماغ. تحدث متلازمة سميث - ليملي - أوبيتز بسبب شذوذات في 7-دي هيدروكوليسترول ريداكاز 7-dehydrocholesterol reductase، الذي يستقلب 7-دي هيدروكوليستيرول إلى كوليسترول. وهناك العديد من العيوب، بما في ذلك الموجودة في الأطراف والدِّماغ، يمكن أن تكون بسبب أوامر شاذة من القنفذ الصوتي SHH، إذ إنّ الكوليسترول ضروري لهذا الجين ليقوم بتأثيراته (انظر صفحة 555). هناك أسباب جينية أخرى تتضمّن طفرات في عوامل الانتساخ سين أو كوليس هو

ميوبوكس 3 (SIX3) *Sine oculis homeobox3*, وعامل التداخل (TGIF) *zinc finger protein ZIC2* والبروتين الاصبعي الزنكي *TGinteracting factor* وكذلك هناك سبب آخر لاندماج مقدّم الدماغ هو إدمان الكحول، الذي يقتل، في المراحل الباكرة من النّماء وبأسلوب انتقائي، خلايا الخط المتوسط.

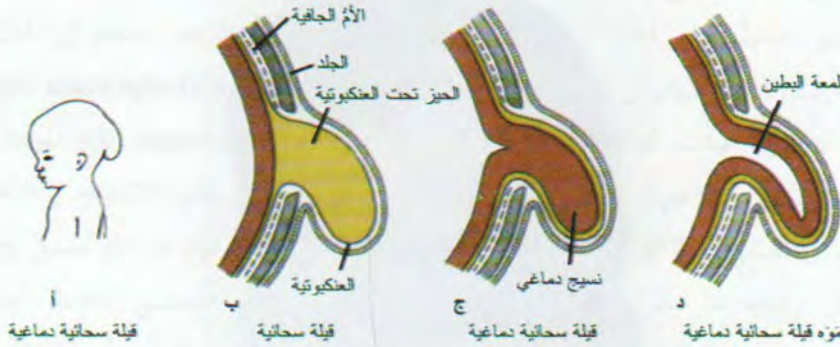


الشكل 35.19: اندماج مقدّم الدماغ واندماج العينين. يتسبّب فقدان الخطّ المتوسط في الدماغ في اندماج البطينين الجانبيين في حجرة وحيدة ويفشل حقلا العينين في الانفصال. الطفرات في جين *sonic hedgehog (SHH)* التي يعيّن الخطّ المتوسط للجهاز العصبي المركزي في مراحل الصّفيحة العصبية، وهو أحد أسباب هذا الطيف من الشذوذات.

انشقاق الدماغ Schizencephaly هو اضطراب نادر تحدث فيه فلولح *clefts* كبيرة في نصفي الكرة المخيّة، تتسبّب أحياناً بفقدان نسيج دماغي، ويبدو أنّ الطفرات في الجين *EMX2* تتسبّب بحدوث بعض من هذه الحالات.

القلة السحائية، والقلة السحائية الدماغية، وموه القيلة السحائية الدماغية *Meningocele, meningoencephalocele and meningocephalocele* تنجم جميعها عن عيب في تعظّم عظام الجمجمة، والعظم الأكثر إصابة هو الجزء الخشفي *squamous* من العظم القذالي *occipital*، الذي يمكن أن يغيب جزئياً أو كلياً. إذا كانت

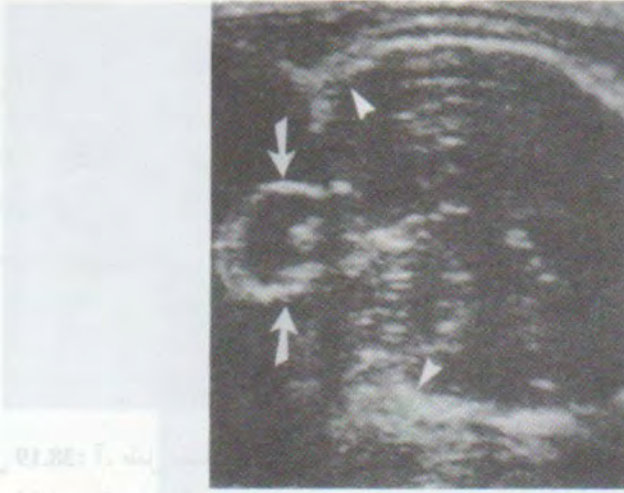
الفتحة في العظم القذالي صغيرة، تنتو السحايا فقط عبر تلك الفتحة (قيلة سحائية) لكن إذا كان العيب كبيراً، فإن جزءاً من الدماغ يمكن أن يتبارز عبر الفتحة إلى ضمن الكيس السحائي وقد يبرز جزء من البطن كذلك عبر هذه الفتحة (الشكلان 36.19 و 37.19) ويعرف التشوهان الأخيران بالقيلة السحائية الدماغية وموه القيلة السحائية الدماغية، على التوالي. تحدث هذه العيوب بنسبة 2000/1 ولادة.



الشكل 36.19: آ-د. أنماط مختلفة لانفتاق الدماغ بسبب التعظم الشاذ للمجمجمة.

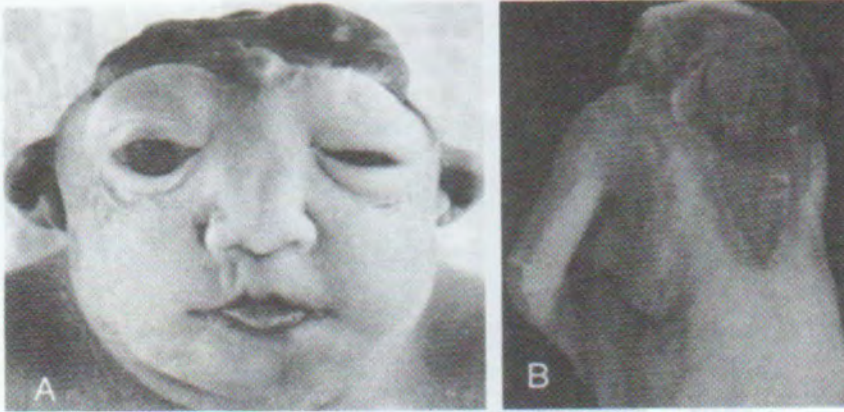
اختراج الدماغ Exencephaly يتميز بفشل انغلاق الجزء الرأسي من الأنبوب العصبي، ولذا فإن قبة vault الجمجمة لا يتشكل، تاركاً الدماغ المشوه مكشوفاً. يتنكس هذا النسيج فيما بعد، ويشكل كتلة من النسيج النخري necrotic. يدعى هذا العيب انعدام الدماغ anencephaly، أما جذع الدماغ فيبقى سليماً (الشكل 38.19 آ و ب). ولما كان الجنين تعوزه آلية البلع، لذلك يتميز الشهران الأخيران من الحمل بوجود موه السلي hydramnios. ويمكن تمييز هذا الشذوذ على التصوير الشعاعي، إذ يكون قبة الجمجمة غائبة. انعدام الدماغ شذوذ شائع (500/1) ويحدث عند الذكور بمعدل أكثر بأربعة أضعاف من الإناث. وكما في السنسنة المشقوقة فإن 70% من هذه الحالات يمكن الوقاية منها بأن تتناول المرأة 400 ميكروغرام من حمض الفوليك folic acid كل يوم قبل الحمل وأثناءه.

موه الرأس Hydrocephalus يتميز بتجمع شاذ للسائل النخاعي ضمن الجهاز البطني. يكون موه الرأس عند الولدان في معظم الحالات بسبب انسداد مسال سيلفيوس aqueduct of Sylvius (تضيّق المسال). وهذا يمنع السائل النخاعي في البطينين الجانبيين والثالث من



الشكل 37.19: صورة بالفائق الصوت (الأعلى) وصورة ضوئية (الأسفل) لطفل مصاب ببقيلة سحائية دماغية. حُدِّد العيب بفائق الصوت في الشهر السابع من الحمل وأصلح بعد الولادة. يُظهرُ فائق الصوت النسيجَ الدِّمَاجيَّ (الأسهم) ممتدّاً عبر العيب العظمي في الجمجمة (رؤوس الأسهم).

المروور إلى البطين الرَّابِع ومن هناك إلى الحيز تحت العنكبوتية subarachnoid space، حيث يُمتصّ. ولذا يتراكم السّائل في البطينين الجانبيين ويضغط على الدِّماغ وعظام الجمجمة، ولما كانت الدُّروز القحفية لم تندمج بعد، فلذلك تُعرّض الأحياز بينها وتتوسع. عندما يتمدّد الرأس في الحالات الشديدة، يصبح النسيج الدِّمَاجي والعظام رقيقة، ويمكن أن يكون الرأس كبيراً جداً (الشكل 39.19).



الشكل 38.19: آ. طفل مصاب بانعدام الدماغ، منظر أمامي. يحدث هذا الشذوذ بنسبة (1/1500 ولادة) ويموت الطفل عادة خلال أيام بعد الولادة. ب. طفل مصاب بانعدام الدماغ مع سنسنة مشقوقة في القطع الرقبية والصدرية، منظر خلفي.



الشكل 39.19: طفل مصاب بموه الرأس الوخيم، ولما كانت الدروز القحفية لم تنغلق بعد، لذا يؤدي ضغط السائل النخاعي المتراكم إلى كبر الرأس، وإلى ترقق عظام الجمجمة والقشرة المخية.

تشوه آرنولد كيارني Arnold-Chiari malformation هو انزياح ذنبسي وانفتاح للبنى المخية عبر الثقبية العظمى foramen magnum. يحدث تشوه آرنولد كيارني فعلياً في

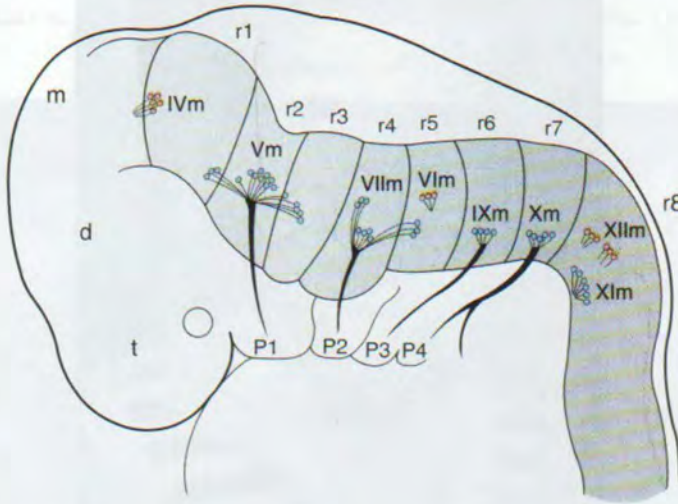
كل حالة سنسنة مشقوقة كيسية spina bifida cystica. وعادة ما يترافق بموه الرأس. **صغر الرأس (صَلَل) Microcephaly** وفيه يكون قَبو القحف أصغر من الطبيعي (الشكل 40.19) ولما كان حجم القحف يعتمد على نمو الدماغ، فالعيب الأصلي هو في نماء الدماغ. وأسباب هذا الشذوذ مختلفة، يمكن أن تكون وراثية (صبغية جسمية متنحية) أو بسبب أذيات قبل الولادة مثل العدوى أو تناول أدوية أو ماسخات أخرى. ويحدث احتلال في النمء العقلي في أكثر من نصف الحالات.



الشكل 40.19: طفل مصاب بصغر الرأس. يُسبب هذا الشذوذ ضعف نمو الدماغ، لذا غالباً ما يتصاحب بتخلف عقلي.

عدوى الجنين بداء المقوسات toxoplasmosis، ويمكن أن يؤدي إلى تكلّس مخي، أو تخلف عقلي، أو موه الرأس أو صغر الرأس. وكذلك فإن التعرض للأشعة أثناء المراحل الباكرة من النمء يمكن أن يحدث صغر الرأس. يمكن أن يُسبب فرط الحرارة الناجمة عن عدوى أمومية أو بسبب حمام السّونا (حمام تعريقي) السنسنة المشقوقة واختراج الدماغ Exencephaly. الشذوذات المذكورة سابقاً هي الأخطر، وقد لا تتوافق مع الحياة. ويمكن أن تحدث

عيوب أخرى عديدة في الجهاز العصبي المركزي CNS من دون تظاهرات خارجية. ومثال ذلك: الجسم الثفني الذي يمكن أن يغيب جزئياً أو كلياً دون اضطراب وظيفي كبير. وبطريقة مماثلة فإن الغياب الجزئي أو التام للمخيخ يمكن أن يؤدي إلى مجرد اضطراب خفيف في التنسيق coordination. ومن ناحية أخرى يمكن أن لا تترافق حالات التخلف العقلي الوخيم مع شذوذات دماغية يمكن تمييزها من الناحية المورفولوجية. يمكن أن ينجم التخلف العقلي عن شذوذات وراثية جينية (مثال متلازمة داون وكلاينفلتر) أو بسبب التعرض للماسخات بما في ذلك عناصر العدوى (الحصبة الألمانية، الفيروس المضخم للخلايا، داء المقوسات) وهناك سبب هام في حدوث التخلف العقلي هو إدمان الوالدة للكحول.



الشكل 41.19: طُرُز التقطع segmentation patterns في الدماغ والأديم المتوسط الذي يظهر في حوالي اليوم (25) من النماء. يُقسّم الدماغ المؤخّر (الخطّ الخشن المرقط) إلى ثمان قُسيمات معينة rhombomeres (r1 إلى r8) وتُعطي هذه البنى المنشأ للأعصاب القحفية المحركة (m). P4 - P1 الأقواس البلعومية (الخيشومية)، t الدماغ الانتهائي، d الدماغ البيئي، m الدماغ المتوسط.

الأعصاب القحفية Cranial Nerves

تظهر مع الأسبوع الرابع من النماء جميع نوى الأعصاب القحفية وهي 12 نواة. تنشأ جميعها عدا العصبين الشّمي (I) والبصري II من جذع الدماغ، ومن بين هذه الأعصاب

كلها فإن العصب المحرك للعين III هو الذي ينشأ فقط خارج ناحية الدماغ المؤخر. تُؤسّس في الدماغ المؤخر، مراكز التكاثُر في الظهارة العصبية ثمان قطع محدّدة، هي القسيمات المعينية. تعطي هذه القسيمات المعينية المنشأ للنوى المحركة للأعصاب القحفية IX, VII, VI, V, IV, (الشكلان 17.19 و 41.19) ويبدو أنّ تأسيس هذا الطرز التقطعي يُوجّه من قبل الأديم المتوسط المُجمّع في جسيدات somitomeres تحت الظهارة العصبية المُعطية. تتوضع العصبونات المحركة للنوى القحفية ضمن جذع الدماغ، بينما تتوضع العقد الحسية خارج الدماغ، ولذا فإنّ تنظيم الأعصاب القحفية مماثل تشريحياً لتنظيم الأعصاب النخاعية مع أنّ الأعصاب القحفية لا تحتوي كلّها أليافاً محركة وحسية معاً (الجدول 1.19، الصفحتان 564-565).

تنشأ العقد الحسية للعصب القحفي من اللوحات **placodes** الأديمية الظاهرة وخلايا **العرف العصبي**. تشمل اللوحات الأديمية الظاهرة اللوحات الأنفية، والسّمعية وأربعة لوحات فوق الخيشومية **epibranchial placodes** المتمثلة بثخانات أديمية ظاهرة ظهرانية بالنسبة للأقواس البلعومية (الخيشومية) (الجدول 2.19، ص 567)، (انظر الشكل 2.15). تُشارك اللوحات فوق الخيشومية في عقد أعصاب الأقواس البلعومية (X, IX, VII, V). تشقّ العقد اللاّوديّة **parasympathetic ganglia** (الصّادرة الحشوية) من خلايا العرف العصبي، وتُحمّل أليافها بوساطة الأعصاب القحفية III, VII, IX, X (الجدول 1.19).

الجهاز العصبي المُستقل Autonomic Nervous System

يمكن تقسيم الجهاز العصبي المستقل من الناحية الوظيفية إلى جزئين هما: الجزء الودي **sympathetic** في الناحية الصدرية القطنية والجزء اللاودي **parasympathetic** في الناحيتين الرأسيّة والعجزية.

الجملة العصبية الودية SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM

تهاجر الخلايا الناشئة في **العرف العصبي** في الأسبوع الخامس من النّاحية الصدرية على جانبي النخاع باتجاه الناحية خلف الأهر الظهرية **dorsal aorta** (الشكل 42.19)

الجدول 1.19 مناشئ الأعصاب القحفية وتركيبها

| العصب القحفي | الناحية الدماغية | النمط ^a | التعصب |
|-----------------------|--------------------------------------|--------------------|---|
| I الشمي | الدماغ الانتهائي | SVA | الظهارة الشمية (الشم) |
| II البصري | الدماغ البيني | SSA | الشبكية (البصر) |
| III المحرك للعين | الدماغ المتوسط | GSE | العضلات: المستقيمة العلوية والسفلية والإنسية، المائلة السفلية |
| | | GVE | العقدة الهدبية |
| IV القوقعي | الدماغ التالي (مخارج الدماغ المتوسط) | GSE | العضلة الرافعة للحفن العلوي. العضلة المائلة العلوية. |
| الثلاثي التوائم V | الدماغ التالي | GSA | الجلد، الفم، عضلات الوجه، الأسنان، |
| | | التوائم | الثلاث الأماميان للسان. |
| | | GVA | استقبال الحس العميق، الجلد، عضلات، |
| | | التوائم | مفاصل. |
| | | GVA | عضلات المضغ، الضرسية الالامية، البطن |
| | | مُحرك | الأمامي لذات البطنين، موترة شراع |
| | | خيشومي | الحنك، البطن الخلفي لذات البطنين. |
| | | GSE | العضلة المستقيمة الوحشية. |
| المبعد VI | الدماغ التالي | SVA | الذوق في الثلاثين الأماميين للسان. |
| | الدماغ التالي | GSA | الجلد، الصماخ السمعي الظاهر. |
| | | GSA | الثلاث الأماميان للسان. |
| | | SVE | عضلات التعبير الوجهي، الركابية، الإبرية |
| | | GVE | الالامية، البطن الخلفي لذات البطنين. |
| | | | الغدد تحت الفك السفلي، تحت اللسان |
| | | | والغدد الدمعية. |
| القوقعي الدهليزي VIII | الدماغ التالي | SSA | الأنفاق الحلاقية القريبة، الكيس |
| | | والحلزونية | (التوازن). |
| | | SVA | العضو الحلزوني لكورتسي (السَّمع). |
| اللساني البلعومي IX | الدماغ البصلي (البصلة) | GVA | الثلاث الخلفي للسان (الذوق). |
| | | GVA | الغدة النكفية، الجسم والجيب السباتيان، |
| | | GSA | الأذن الوسطى. |
| | | | الأذن الظاهرة. |

الجدول 1.19: تابع

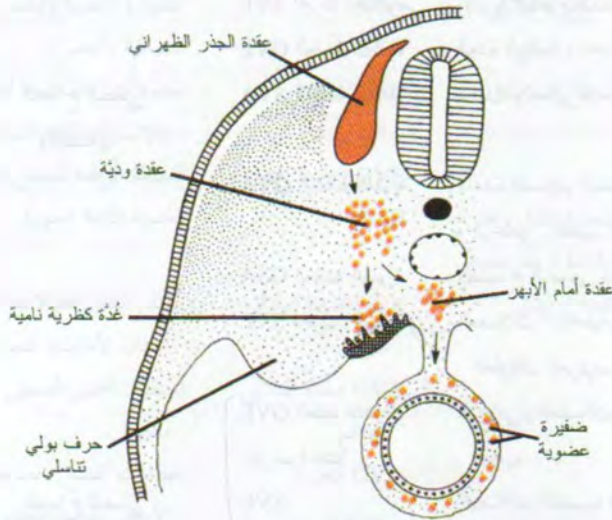
| العصب القحفي | الناحية الدماغية | النمط ^a | التعصب |
|-----------------|---------------------------|-------------------------------|---|
| المبهم X | الدماغ البصري (البصلة) | SVE المحرك الخيشومي | الإبرية البلعومية. |
| | | GVE العقدة الأذنية | الغدة النكفية. |
| | | SVA العقدة السفلية | الحنك ولسان المزمار (الدوق). |
| | | GVA العقدة العلوية | قاعدة اللسان، البلعوم، الحنجرة، الرغامي، القلب، المريء، المعدة، الأمعاء. |
| الإضافي النخاعي | الدماغ البصري (البصلة) | GSA العقدة العلوية | الصماخ السمعي الظاهر. |
| | | SVE المحرك الخيشومي | العضلات الداخلية للحنجرة، الفلثان العلويان للمريء. |
| | | GVE العقد عند أو قرب الحشا | الرغامي، القصبات، الجهاز الهضمي، القلب. |
| | | SVE | العضلات القصصية الترقوية الخشائية أي القتراية وشبه المنحرفة. |
| تحت اللسان XII | الدماغ البصري (البصلة) | GSE | الحنك الرخو، البلعوم (مع X). |
| | | GSE | عضلات اللسان (عدا الحنكية اللسانية). |

^a SVA وارد حشوي خاص SSA، Special Visceral Afferent وارد جسدي خاص S Somatic Af، SVE صادر حشوي خاص، GVE صادر حشوي عام GVE، Genera IGVE صادر جسدي عام، GSA وارد جسدي عام، GVA وارد حشوي عام.

وتشكّل هنا سلسلة في الجانبين من عقد ودية مرتبة بطريقة قطعية متصلة ببعضها بألياف عصبية طولانية. وتشكّل معاً السلاسل الودية على جانبي العمود الفقري، تهاجر الأرومات العصبية neuroblasts ومن موضعها في الصدر باتجاه الناحيتين الرقبية والقطنية العجزية، فتمتد السلسلتان الوديتان إلى كامل طولهما. مع أنّ العقد تكون في البداية مرتبة قطعياً، لكنّ هذا الترتيب يختفي لاحقاً، ولاسيما في الناحية الرقبية، باندماج العقد.

تهاجر بعض الأرومات العصبية الودية أمام الأبر لتشكّل العقد أمام الأبرية preaortic ganglia مثل العقد البطنية celiac والمساريقية mesenteric. وتهاجر خلايا ودية أخرى إلى

القلب والرئتين والجهاز الهضمي، بينما تعطي المنشأ للصفائير العضوية الودية sympathetic organ plexuses (الشكل 42.19).



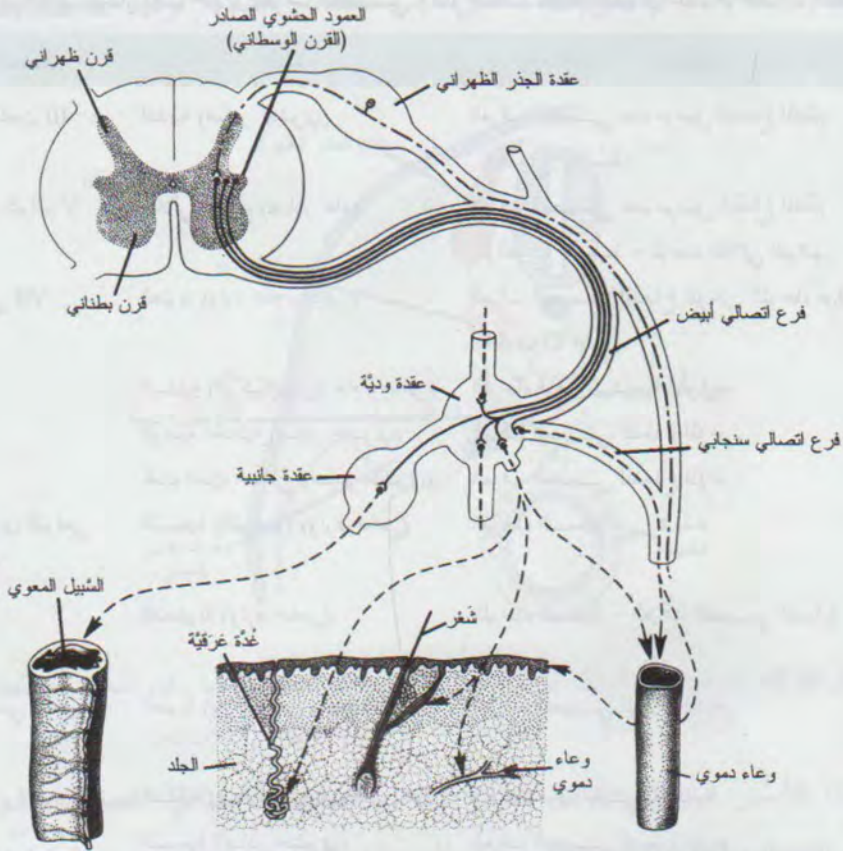
الشكل 42.19: تشكّل العقد الودية. يهاجر جزء من الأرومات العصبية الودية باتجاه اللّحمة المتوسطة التكاثريّة لتتشكّل كَب الغدة فوق الكلوية (الكظرية).

وحالما تتأسّس السلاسل الودية تخترق الألياف العصبية الناشئة في العمود الحشوي الصادر **visceroefferent column** (القرن المتوسط) للقطع الصدرية القطنية (T1-L1-2) من النخاع التي تخترق عقد السلسلة (الشكل 43.19). تتشابك synapse بعض هذه الألياف العصبية في المستويات نفسها في السلسلة الودية أو تمرّ عبر السلسلة إلى العقد أمام الأهرية أو إلى العقد الجانبية (الشكل 43.19) وتعرف باسم **الألياف السابقة للعقد preganglionic fibers**، ولها غمد مياليني وتنبّه خلايا العقد الودية. ويمرورها من الأعصاب النخاعية إلى العقد الودية. تتشكّل الفروع الموصلة البيضاء **white communicating rami**، ولما كان العمود الحشوي الصادر يمتد من القطعة الصدرية الأولى إلى القطع القطنية الثانية أو الثالثة من النخاع فقط، فالفروع البيضاء موجودة فحسب في هذه المستويات.

الجدول 2.19: مشاركات خلايا العرف العصبي واللوحات placodes في عقد الأعصاب القحفية

| العصب | العقدة | المنشأ |
|-------------------|------------------------------------|--|
| III المحرك للعين | الهدبية (صادر حشوي) | العرف العصبي عند موصل الدماغ المقدم والدماغ المتوسط. |
| V الثلاثي التوائم | الثلاثي التوائم (صادر عام) | العرف العصبي عند موصل الدماغ المقدم والدماغ المتوسط - لوحات الثلاثي التوائم. |
| VII الوجهي | العلوية (وارد عام وخاص) | العرف العصبي للدماغ المؤخر. اللوحات فوق الخيشومية الأولى. |
| | السفلية (الرُكبية) (وارد عام وخاص) | اللوحات فوق الخيشومية الأولى. |
| | الوتدية الحنكية (صادر حشوي) | العرف العصبي للدماغ المؤخر. |
| | تحت الفك السفلي (صادر حشوي) | العرف العصبي للدماغ المؤخر. |
| الدلهيزي القروعي | السمعية (القوقعية) (وارد خاص) | اللوحات السمعية. |
| VIII | | |
| | الدلهيزية (وارد خاص) | اللوحات السمعية - العرف العصبي للدماغ المؤخر. |
| اللساني البلعومي | العلوية (وارد خاص وعام) | العرف العصبي للدماغ المؤخر. |
| IX | | |
| | السفلية (صخرية) وارد خاص وعام | اللوحات فوق الخيشومية الثانية. |
| | السمعية (صادر حشوي) | العرف العصبي للدماغ المؤخر. |
| | العلوية (وارد عام) | العرف العصبي للدماغ المؤخر. |
| X المبهم | السفلية (عقد) (وارد خاص وعام) | العرف العصبي للدماغ المؤخر. اللوحات الثالثة والرابعة فوق الخيشومية. |
| | المبهمة اللاؤدية (حشوية صادرة) | العرف العصبي للدماغ المؤخر. |

إنَّ محاور axons خلايا العقد الودية والألياف التالية للعقد ليس لها غمد مياليني، فهي إمَّا أن تمرَّ إلى مستويات أخرى من السلسلة الودية أو أن تمتد إلى القلب، والرئتين، والجهاز المعوي (الخطوط المقطعة في الشكل 43.19). وهناك ألياف أخرى هي الفروع الموصلة السنجابية، تمر من السلسلة الودية إلى أعصاب نخاعية ومن هناك إلى الأوعية الدموية المحيطة والشعر والغدد العرقية. أما الفروع الموصلة السنجابية فموجودة في جميع مستويات في النخاع.

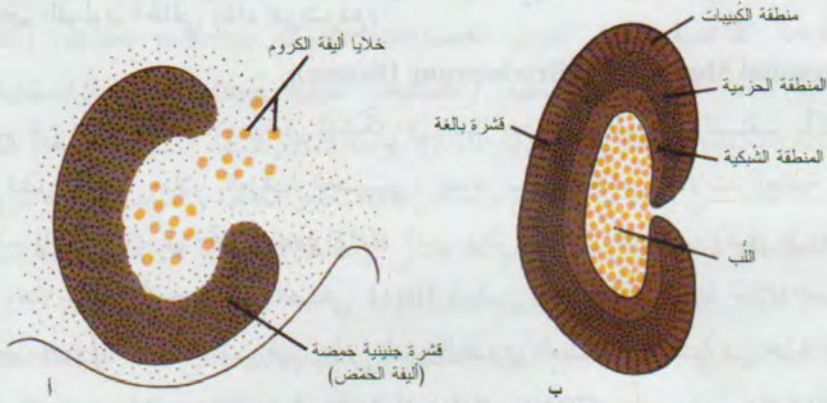


الشكل 43.19: علاقة الألياف العصبية السابقة للعقد والتالية للعقد من الجهاز العصبي الودي بالأعصاب التَّخاعِيَّة. لاحظ منشأ الألياف السَّابِقة للعقد في العمود الحشوي الصَّادر من النخاع.

الغدة الكظرية Suprarenal gland

تتنامى الغدة الكظرية من مكونين هما: (آ) جزء أديمي متوسطي يشكّل القشرة **cortex** و(ب) جزء أديمي ظاهر، يشكّل اللب **medulla**. وتبدأ خلال الأسبوع الخامس من النماء، خلايا المتوسطة بين جذر المساريق والمنسل gonad المتنامي، بالتكاثر وتخرق اللحمية المتوسطة المستبطنة (الشكل 42.19) وهنا تتمايز إلى أعضاء حَمَضة acidophilic (أليفة للحمض) التي ستشكّل القشرة الجنينية أو القشرة البدائية **primitive cortex** للغدة الكظرية.

(الشكل 44.19آ)، وبعد فترة قصيرة من ذلك تقوم موجة ثانية من الخلايا المتوسطة باختراق اللحم المتوسطة وتحيط كتلة الخلايا الحَمْضة (الأليفة للحمض) الأصلية. هذه الخلايا أصغر من الموجودة في الموجة الأولى وتُشكّل القشرة النهائية للغدة فيما بعد (الشكل 44.19آ وب). تتقهقر القشرة الجنينية بسرعة بعد الولادة عدا طبقتها الخارجية السطحية التي تميز إلى المنطقة الشبكية reticular. ولا يتحقق تركيب القشرة عند البالغ حتى البلوغ.



الشكل 44.19: آ. الخلايا الحَمْضة (أليفة الحمض) (الودية) مخترقة القشرة الجنينية لغدة الكظر. ب. لاحقاً في النماء: تحيط القشرة النهائية باللُب تماماً بدرجة تقريبية.

بينما تتشكل القشرة الجنينية، تغزو الخلايا الناشئة في الجملة الودية (خلايا العرف العصبي) وجهها الإنسي، حيث تنتظم في حبال وعناقيد. وتعطي هذه الخلايا المنشأ للُب الغدة الكظرية. وهي تلوّن باللون البنسي المصفر عند تلويها بألاح الكروم ولذلك تدعى خلايا أليفة الكروم chromaffin cells (الشكل 44.19). وتتبعثر الخلايا أليفة الكروم على نطاق واسع عبر الجنين خلال الحياة الجنينية، لكن هناك مجموعة وحيدة مستديمة هي في لب الغدة الكظرية عند البالغ.

الجملة العصبية اللاودية

PARASYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM

تُعطي العصبونات في جذع الدماغ والناحية العجزية من النخاع المنشأ للألياف اللاودية

السَّابِقة للعقد. وترحل الألياف من النوى في جذع الدماغ بواسطة الأعصاب المحرك للعين (III) والوجهي VII واللَّسَّانِي البلعومي IX والمبهم X. تنشأ الألياف التالية للعقد من عصبونات (عُقَد) مشتقة من خلايا العرف العصبي وتمرّ إلى البنى التي تعصبها (ومثال ذلك حدقة العين، الغدد اللعابية، الأحشاء).

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

تضخم القولون الخلقي (داء هيرشبرنغ)

Congenital Megacolon (Hirschsprung Disease)

ينجم عن فشل العقد اللاودية في التشكّل في جدار جزء من القولون والمستقيم بأكملها بسبب فشل هجرة خلايا العرف العصبي. يعود سبب معظم الحالات العائلية لداء هيرشبرنغ إلى طفرات في الجين *RET gene* الذي يرمّز لمستقبل التيروسين كيناز في غشاء الخلية. وهذا الجين الموجود على الصبغي 10q11 أساسي (ضروري) لهجرة خلايا العرف. وأمّا لجين ligand هذا المستقبل فهو عامل النمو التغذوي العصبي المشتق من خلية دبقية *lial cell-derived neurotrophic growth factor* (GDNF) المُفرَز من خلايا اللحمية المتوسطة التي تهاجر من خلالها خلايا العرف. تنظّم تأثيرات لجين المستقبل عندئذ هجرة خلايا العرف. ولذا إنْ وُجدت بعض الشذوذات في المستقبل، تثبط الهجرة ولا تتشكّل عقد لاودية في الباحات المصابة. يصاب المستقيم في جميع الحالات تقريباً، ويصاب المستقيم والسين عند حوالي 80% من الرضع المصابين. ويصاب القولون المعترض والنازل عند حوالي 10-20%. يتوسّع القولون فوق الناحية المصابة التي لها قطر صغير بسبب التقلّص التوتري للعضل اللائعصاب.

ملخص Summary

ينشأ الجهاز العصبي المركزي CNS في الأديم الظاهر ويظهر على شكل صفيحة عصبية عند الخط المتوسط في الأسبوع الثالث (الشكل 1.19). بعد تطوّر حواف الصفيحة، تتقارب الطيات العصبية واحدة إلى الأخرى عند الخط المتوسط لتندمج في الأنبوب العصبي (الشكلان 2.19 و 3.19). تنغلق النهاية القحفية في اليوم (25)



تقريباً، وتغلق النهاية الذنبية في اليوم (27)، ويشكل الجهاز العصبي المركزي عندئذ بنية أنبوبية مع جزء رأسي عريض هو الدماغ، وجزء ذنبي طويل هو النخاع. يؤدي فشل الأنبوب العصبي في الإنغلاق إلى عيوب مثل السنسنة المشقوقة (الشكلان 15.19 و 16.19) وانعدام الدماغ (الشكل 38.19) وهي عيوب يمكن الوقاية منها بتناول حمض الفوليك.

يتميز النخاع (الحبل النخاعي) الذي يشكل النهاية الذنبية من الجهاز العصبي المركزي بالصفحة القاعدية التي تحتوي العصبونات المحركة *motor neurons*، والصفحة الجناحية لأجل العصبونات الحسية، والصفحة القاعية *floor* والصفحة السقفية *roof* كصفائح موصلة بين الجانبين (الشكل 8.19). يُوجّه *SHH* القنفذ الصوتي باتجاه بطناني الأنبوب العصبي في ناحية النخاع ويُحرّض الصفحتين القاعية والقاعدية. تُعبّر البروتينات المُخلّقة للعظم 4 و 7 في الأدم الظاهر اللاعصي، وتحافظ على تعبير *PAX3* و *PAX7* وتنظّمه باتجاه الأعلى في الصفحتين الجناحية والسقفية.

يتألف الدماغ، الذي يُشكّل الجزء القحفي من الجهاز العصبي المركزي أصلاً من ثلاثة حويصلات هي: الدماغ المؤخّر، والدماغ المتوسط، والدماغ المقدم.

يقسم الدماغ المؤخّر *rhombencephalon* إلى: (آ) الدماغ البصلي، الذي يشكل البصلة السيسائية (لهذه الناحية صفحة قاعدية للعصبونات الصادرة الجسدية والحشوية، وصفحة جناحية للعصبونات الواردة الجسدية والحشوية) (الشكل 18.19) وإلى (ب) الدماغ التالي مع صفحتيه النموذجيتين القاعدية (الصادرة) والجناحية (الواردة) (الشكل 19.19) وتتميز صفحة هذا الحويصل الدماغية كذلك بتشكّل المخيخ (الشكل 20.19) وهو مركز التناسق للوضعة والحركة، والجسر وهو مسلك الألياف العصبية بين النخاع والقشرتين المخية والمخيخية (الشكل 19.19).

الدماغ المتوسط، يشابه النخاع مع الصفحتين القاعدية والصادرة والجناحية الواردة. تُشكّل الصفحة الجناحية للدماغ المتوسط الصّوار الأمامي والصّوار الخلفي *colliculi* كمحطّات تبديل *relay stations* لمراكز المنعكس البصري والسمعي، على التوالي (الشكل 23.19).

الدماغ البيني *diencephalon* هو الجزء الخلفي من الدماغ المقدم *forebrain*، ويتألف

من صفيحة سقفية roof plate رقيقة وصفيحة جناحية ثخينة يتنامى فيها **المهاد thalamus** والوطاء **hypothalamus** (الشكلان 24.19 و 25.19)، يشارك الدماغ البيني في تشكيل الغدة النخامية، التي تتنامى كذلك من جيب راتكة Rathke's pouch (الشكل 26.19). تشكل جيب راتكة النخامية الغدية **adenohypophysis**، والفص الوسطاني، والجزء الخدبي **pars tuberalis**. ويشكل الدماغ البيني الفص الخلفي، والنخامية العصبية **neurohypophysis** التي تحتوي الدبق العصبي **neuroglia** والتي تستقبل الألياف العصبية من الوطاء.

الدماغ الانتهائي telencephalon الأكثر منقارية rostral بين الحويصلات الدماغية، يتألف من اندلاقيين outpocketings خارجيين جانبيين، هما نصف الكرة المخية وجزء متوسط. هو الصفيحة الانتهائية **lamina terminalis** (الشكل 27.19). تستخدم الصفيحة الانتهائية من قبل الصّورات commissures كمسالك توصيلية للحزم الليفية بين نصفي الكرة المخية الأيمن والأيسر (الشكل 30.19). إن نصفي الكرة المخية، هما في الأصل، جيبان خارجيان صغيران (الشكلان 24.19 و 25.19) يتمددان ويغطيان الوجه الجانبي للدماغ البيني، والدماغ المتوسط والدماغ التالي (الأشكال 26.19 و 28.19) تتقارب في النهاية، النواحي النووية للدماغ الانتهائي لتصبح على تماس وثيق مع الموجودة في الدماغ البيني (الشكل 27.19).

يمتد الجهاز البطيني الذي يحتوي السائل النخاعي، من لمعة النخاع إلى البطين الرابع في الدماغ المؤخر **rhombencephalon**، وعبر القناة الضيقة في الدماغ المتوسط، إلى البطين الثالث في الدماغ البيني. وعن طريق ثقبتي مونرو **foramina of Monro** يمتد الجهاز البطيني من البطين الثالث إلى البطينات الجانبية لنصفي الكرة المخية. يُنتج السائل النخاعي في الضفيرة المشيموية للبطينات الثالث والرابع والجانبين. يمكن أن تؤدي إعاقة السائل النخاعي في جملة البطينات أو الحيز تحت العنكبوتية لحدوث موه الرأس **hydrocephalus**.

يجري إطرار الدماغ على طول محور أمامي خلفي (قحفي ذني) ومحور ظهراني بطناني (إنسي وحشي). تسيطر **الجينات HOX** على إطرار المحور الأمامي الخلفي في الدماغ المؤخر وتُعين هوية القسيم المعنسي **rhombomere**. وتحتوي عوامل انتساخ أخرى تحتوي ميادين متماثلة **homeodomain** تُعين طراز المحور الأمامي الخلفي في ناحيتي الدماغ

المقدّم والدماغ المتوسط، تشمل *LIMI* وكذلك *OTX2*. وهناك مركزان آخران للتنظيم، هما الحافة العصبية الأمامية *anterior neural ridge* وبرزخ الدماغ المؤخر *rhombencephalic isthmus*، يفرزان *FGF-8*، الذي يعمل كآمرٍ محرّض لهذه النواحي. واستجابة لعامل النمو هذا تقوم النهاية القحفية للدماغ المقدّم بتعبير *BF1* التي تُنظّم نماء الدماغ الانتهائي، ويعبر البرزخ الجينيات *engrailed genes* التي تنظّم تمايز المخيخ وسقف الدماغ المتوسط. ولما كان يعمل على كلّ نواحي الجهاز العصبي المركزي CNS فإنّ *SHH* أي القنفذ الصوتي المفرز من الصفيحة أمام القردة *prechordal plate* والقردود *notochord*، يوجّه نواحي الدماغ المقدّم والدماغ المتوسط باتجاه بطناني. تقوم البروتينات المُخلّقة للعظم 4 و7، والمُفرّزة من الأديم الظاهر اللاعصبي، على تعبیر الجينيات الظهرانية *dorsalizing genes* وتحافظ عليها.

مشاكل للحل

1. كيف تتشابه الأعصاب القحفية والأعصاب الشوكية؟ وكيف تختلف؟
2. في أي مستوى يجب إجراء البزل النخاعي؟ ما الأسباب التي تجعل ذلك ممكناً من وجهة نظر علم الجنين؟
3. ما الأسس الجينية لمعظم عيوب الأنبوب العصبي؟ هل يمكن تشخيصها قبل الولادة؟ هل توجد أيّ وسائل للوقاية منها؟
4. أظهر التصوير بالفائق الصوت قبل الولادة أنّ الجنين كبير الرأس مع توسّع البطينين الجانبيين. بماذا تُدعى هذه الحالة، وما الذي يمكن أن يُسببها؟

قراءات مقترحة

- Chiang C. et al: Cyclopia and defective axial patterning in mice lacking *sonic hedgehog* gene function. *Nature* 383:407, 1996.
- Cohen MM, Sulik KK: Perspectives on holoprosencephaly: Part II. Central nervous system, craniofacial anatomy, syndrome commentary, diagnostic approach, and experimental studies. *J Craniofac Genet Dev Biol* 12:196, 1992.
- Cordes SP: Molecular genetics of cranial nerve development in mouse. *Nat Rev Neurosci* 2:611, 2001.
- Dehart DB, Lanoue L, Tint GS, Sulik KK: Pathogenesis of malformations in a rodent model for Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet* 68:328, 1997.
- Gavalis A, Krumlauf R: Retinoid signaling and hindbrain patterning. *Curr Op Genet Dev* 10:380, 2000.

- Geelen JAG, Langman J: Closure of the neural tube in the cephalic region of the mouse embryo. *Anat Rec* 189:625, 1977.
- Hinrichsen K, Mestres P, Jacob HJ: Morphological aspects of the pharyngeal hypophysis in human embryos. *Acta Morphol Neerl Scand* 24:235, 1986.
- Hu D, Helms JA: The role of sonic hedgehog in normal and abnormal craniofacial morphogenesis. *Dev* 126:4873, 1999.
- LeDouarin N, Fontaine-Perus J, Couly G: Cephalic ectodermal placodes and neurogenesis. *Trends Neurosci* 9:175, 1986.
- LeDouarin N, Smith J: Development of the peripheral nervous system from the neural crest. *Annu Rev Cell Biol* 4:375, 1988.
- Le Manta AS, Bhasin N, Rhodes K, Heemskerk J: Mesenchymal epithelial induction mediates olfactory pathway formation. *Neuron* 28:411, 2000.
- Loggie JMH: Growth and development of the autonomic nervous system. In Davis JA, Dobbing J (eds): *Scientific Foundations of Pediatrics*. Philadelphia, WB Saunders, 1974.
- Lumsden A, Krumlauf R: Patterning the vertebrate neuraxis. *Science* 274:1109, 1996.
- Lumsden A, Sprawson N, Graham A: Segmental origin and migration of neural crest cells in the hindbrain region of the chick embryo. *Development* 113:1281, 1991.
- Muller F, O'Rahilly R: The development of the human brain and the closure of the rostral neuropore at stage 11. *Anat Embryol* 175:205, 1986.
- Muller F, O'Rahilly R: The development of the human brain from a closed neural tube at stage 13. *Anat Embryol* 177:203, 1986.
- O'Rahilly R, Muller F: The meninges in human development. *J Neuropathol Exp Neurol* 45:588, 1986.
- Rodier PM, Reynolds SS, Roberts WN: Behavioral consequences of interference with CNS development in the early fetal period. *Teratology* 19:327, 1979.
- Roessler E, et al.: Mutations in the human *sonic hedgehog* gene cause holoprosencephaly. *Nat Genet* 14:357, 1996.
- Rubenstein JLR, Beachy PA: Patterning of the embryonic forebrain. *Curr Opin Neurobiol* 8:18, 1998.
- Sakai Y: Neurulation in the mouse: 1. The ontogenesis of neural segments and the determination of topographical regions in a central nervous system. *Anat Rec* 218:450, 1987.
- Schoenwolf G: On the morphogenesis of the early rudiments of the developing central nervous system. *Scanning Electron Microsc* 1:289, 1982.
- Schoenwolf G, Smith JL: Mechanisms of neurulation: traditional viewpoint and recent advances. *Development* 109:243, 1990.
- Shimamura K, Rubenstein JLR: Inductive interactions direct early regionalization of the mouse forebrain. *Development* 124:2709, 1997.
- Tanabe Y, Jessell TM: Diversity and patterning in the developing spinal cord. *Science* 274:1115, 1996.
- Watkins-Chow DE, Camper SA: How many homeobox genes does it take to make a pituitary gland? *Trends Genet* 14:284, 1998.
- Wilkie AOM, Morriss-Kay GM: Genetics of craniofacial development and malformation. *Nat Rev Genet* 2:458, 2001.

الإجابات عن المشاكل المطروحة

Answers to Problems

الفصل الأول

1. السبب الأشيع لحدوث اضطراب شاذ في عدد الصبغيات هو عدم الانفصال nondisjunction أثناء الانتصاف meiosis أو الانقسام الفتيلي mitosis. وتفشل الصبغيات لأسباب غير معروفة في الانفصال أثناء انقسام الخلية. يؤدي عدم الانفصال أثناء الانتصاف I أو II إلى أن نصف الأعراس ليس لها نسخة أخرى والنصف الآخر له نسختان من الصبغي. إذا حدث الإخصاب بين عُرُس يعوزه صبغي وعرس آخر سوي، ينتج عُرُس أحادي الصبغي monosomy. وإذا حدث بين عرس له نسختان وآخر سوي، ينجم عن ذلك تثلاث الصبغي trisomy. تثلاث الصبغي 21 (متلازمة داون) هو الشذوذ العددي الأشيع وهو يؤدي لحدوث عيوب خلقية (تأخر عقلي، سحنة شاذة، تشوهات قلبية) وينجم عادة عن عدم انفصال في الأم وكثيراً ما يحدث عند أطفال أعمار أمهاتهن أكثر من (35) عاماً، مما يعكس حقيقة أن خطر عدم الانفصال الانتصافي يزداد مع تقدم عمر الأم. وهناك حالات تثلاث صبغي أخرى تؤدي إلى متلازمات نماء شاذ تشمل

الصبغيات 8 و 9 و 13 و 18. إن حالات أحاد الصبغي monosomy التي تصيب الصبغيات الجسدية مميتة، لكن يتوافق أحاد الصبغي X (متلازمة تورنر) مع الحياة وعادة ما تكون هذه الحالة (في 80%) نتيجة عدم الانفصال أثناء إنتصاف صبغيات الأب وتتميز بالعقم، والقامة القصيرة والرقبة الوترية webbing of the neck، وغيوب أخرى. يمكن للتنميط النووي لخلايا الجنين والتي يُحصل عليها ببزل السلى أو بخزعة الزغابات المشيمائية (انظر العلاقات السريرية في الفصل 7) أن يكشف الشذوذات الصبغية قبل الولادة.

2. تتحطم الصبغيات أحياناً ويمكن لقطعها أن تخلق حالات أحاد الصبغي أو تثلاث الصبغي الجزئي أو تصبح مرتبطة (إزفاء translocated) إلى صبغيات أخرى. إن انتقال جزء من الصبغي 21 إلى الصبغي 14، على سبيل المثال، يُشكل حوالي 4% من حالات متلازمة داون. ويمكن للصبغيات كذلك أن تبدل بحدوث طفرات mutations في جينات مفردة. يزداد خطر الشذوذات الصبغية عندما يكون عمر الأم والأب فوق الخامسة والثلاثين عاماً.

3. تحدث الفسيفسائية mosaicism عندما يكون لدى الشخص خطان خلويان أو أكثر اشتقت جميعها من لاقحة zygote وحيدة، لكنها ذات خصائص وراثية (جينية) مختلفة. يمكن للخطوط الخلوية المختلفة أن تنشأ عن طفرة أو بسبب عدم انفصال انتصافي أثناء التشطر cleavage، كما في بعض حالات متلازمة داون.

الفصل الثاني

1. يحدث العقم في حوالي 2% من الزيجات. والسبب الرئيسي للعقم عند النساء هو انسداد الأبواق (الأنابيب الرحمية) بسبب التندب الناجم عن أمراض التهابية حوضية متكررة. أما السبب الرئيسي عند الرجال فهو تعداد النطاف المنخفض. يمكن لتقنيات الإخصاب في المختبر (IVF) أن تتغلب على هذه المشاكل، مع أن نسبة النجاح منخفضة (حوالي 20%).

2. إن الأمراض الالتهابية الحوضية، مثل داء السيلان، هي السبب الرئيسي لانسداد الأنابيب

الرحمية (البوقين). ومع أن المريضة قد تشفى، لكنّ التندّب يُغلق لمعة الأنابيب ويمنع مرور النّطاف إلى الخلية البيضيّة ويمنع الخلايا البيضيّة من الوصول إلى جوف الرّحم. يمكن لتقنيات الإخصاب في المختبر IVF أن تغلب على هذه المشكلة بإخصاب الخلايا البيضيّة للمرأة بزرعها ونقلها إلى رحمها لغرسها. وأما الطرق البديلة، مثل نقل الأعراس ضمن الأنابيب الرحمية (GIFT) gamete intrafallopian transfer ونقل اللاقحة zygote ضمن الأنابيب الرحمية (ZIFT). فهي غير ممكنة، إذ تتطلب هاتان التقنيتان وجود أنابيب رحمية سالكة.

الفصل الثالث

1. يُعرف الأسبوع الثاني بأسبوع المزدوجات لأنّ الأرومة الغذائية تتمايز إلى طبقتين هما: الأرومة الغذائية المخلوية والأرومة الغذائية الخلوية وكذلك تتمايز الأرومة المضغية إلى طبقتين هما: الأديم الفوقانيّة (الأدم الظاهر) epiblast والأريمة التحتانيّة (الأدم الباطن) hypoblast وينشطر الأدم المتوسّط خارج الجنين إلى طبقتين هما: الجنبّة الحشوية splanchnopleure والجنبّة الجسديّة somatopleure، ويتشكّل جوفان هما الجوف السّلوِي amniotic وجوف الكيس المحيّ yolk sac.
2. ليس واضحاً لماذا لا ترفض أجهزة الأم محصول الحمل. اقترحت دراساتٌ حديثة أن إفراز جزيئات كابتة للمناعة، مثل السيتوكينات وبروتينات، وتعبير مستضدات غير مميّزة لمُعقّد توافق نسيجي كبير major histocompatibility complex، تحمي محصول الحمل من الرّفْض. تقوم في بعض الحالات استجابات مناعية أمومية بتأثيرات معاكسة للحمل، كما في بعض حالات أمراض المناعة الذاتيّة. ولذا فإن المصابات بالذئبة الحمامية لديهن قدرة إنجابية ضعيفة ولديهن قصة إجهاضات عفوية عديدة. ولم يظهر على نحو قطعي أن أضرار الأم يمكن أن تُسبّب عيوباً ولادية.
3. يكون النسيج الأرومي الغذائي trophoblastic tissue في بعض الحالات هو النسيج الوحيد في الرّحم، والخلايا التي يُشتقّ منها الجنين إمّا غائبة أو موجودة بأعداد صغيرة. يُصطلح على تسمية هذه الحالة بالرّحي العداريّة hydatidiform mole، والتي تفرز

مُوجَّهَة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية (hCG) بسبب منشئها من الأرومة الغاذية، وتُحاكي المراحل البدئية من الحمل. تُجَهِّز معظم الرحمي باكراً أثناء الحمل، لكن يمكن أن تستمر الرحوات التي تحتوي على بقاوات remnants من جنين، إلى الأثلوث trimester الثاني من الحمل. وإذا ما تُركت قطع من الأرومة الغاذية في الرحم بعد الإجهاض العفوي أو الاستخراج الجراحي للرحم يمكن للخلايا أن تستمر بالتكاثر وتشكّل أوراماً تُعرف بالرحم الغزوية invasive mole أو السرطانة المشيمائية choriocarcinoma. ولما كان النماء الباكر للأرومة الغاذية تُسيطر عليه (تتحكم به) جينات الوالد (الأب)، لذلك يعتقد أنّ منشأ الرحوات Hydatidiform mole يمكن أن يكون من إخصاب بيضة دون نواة.

4. التشخيص المرجح هو حمل منتبذ في النّفير uterine tube، والذي يمكن تأكيده بفائق الصوت (إيكو). يحدث الإنغراس في النّفير بسبب الانتقال العسير للأقحة، ويمكن أن يكون نتيجة التندّب الحاصل. وكما في متلازمة داون، يزداد معدل حدوث الحمل المنتبذ إذا كان عمر الأم فوق الخامسة والثلاثين عاماً.

الفصل الرابع

1. لسوء الحظ، يؤثر استهلاك كميات كبيرة من الكحول في أيّ مرحلة من الحمل، وتؤثر تأثيراً عكسياً على نماء الجنين. تكون المرأة في هذه الحالة، قد عرّضت الجنين خلال الأسبوع الثالث من الحمل (على افتراض أنّ الإخصاب حدث في منتصف الدّورة الطّمثية) في وقت تشكّل المعيدة gastrulation. وهذه المرحلة عُرضة على نحوٍ خاص للأذية بواسطة الكحول ويمكن أن يؤدي ذلك إلى متلازمة الجنين الكحولي (تخلّف عقلي، سحنة شاذة) (انظر الفصل 7). ومع أنّ متلازمة الجنين الكحولي أشيع في ذرية الأمهات الكحوليات، فإنّه لم تُحدّد مستويات آمنة من تركيز الكحول في الدّم بالنسبة للتخلّق المضغي embryogenesis. ولما كان الكحول يسبّب عيوباً ولادية وهو السبب الرئيسي للتخلّف العقلي فتتصح المرأة التي تخطّط للحمل أو التي قد حملت لتتوّها أن تمتنع مطلقاً عن تناول الكحول.

2. يرجح أن تكون هذه الكتلة وربما مَسْخِيًا teratoma عجزياً عصعصياً. تنشأ هذه الأورام كبقاوة للتلّم البدئي primitive streak، في الناحية العجزية عادة. يشير مصطلح الورم المسخي إلى حقيقة أن الورم يحتوي أنماطاً مختلفة من النسيج، ولما كان مشتقاً من التلّم، الذي يحتوي خلايا من الطبقات المنتشة الثلاثة جميعها، لذلك يمكن أن يحتوي نسجاً ذات منشأ من الأديم الظاهر، أو الأديم المتوسط، أو الأديم الباطن. تشيع مثل هذه الأورام عند الإناث بمقدار ثلاثة أضعاف شيوعها عند الذكور.

3. الطفل مصاب بشكل وخيم من خلل التكوّن الذنبى caudal dysgenesis يُدعى الخَيْلَانِيَّة sirenornelia (شبيه بعروس البحر). الخَيْلَانِيَّة التي تحدث بدرجات مختلفة، يمكن أن تحدث بسبب شذوذات في تكوّن المعيدة في القطع الذنبية. وقد أُصْطِلِحَ بداية على تسميتها بالتقهقر regression الذنبى، لكن من الواضح أن البنى لا تتقهقر، فهي ببساطة لم تتشكّل أصلاً. وكذلك تُعرف بعدم التخلّق agenesis الذنبى وعدم التخلّق العجزى. وتتميز الخَيْلَانِيَّة بدرجات مختلفة من الثنى flexion، والانقلاب inversion والتدوير الوحشى lateral rotation، وأحياناً اندماج الطرفين السفليين، وعيوب في الفقرات القطنية والعجزية، وعدم التخلّق الكلوي، ورتق الشرج imperforate anus، ولا تكوّن agenesis البنى التناسلية الباطنة عدا الخصى والمبيضين. وسببها غير معروف وهي تحدث بأسلوب فرادي sporadically، غير أنها أكثر ما تُشاهد بين مواليد الأمهات السكريات.

4. هذا المريض مصاب بمتوالية التّجانب الأيسر left-sided laterality ويجب تقييمه بحثاً عن عيوب أخرى إضافية. يحدث التّجانُب sidedness في وقت تشكّل التلّم البدئي (تكوّن المعيدة) ويُنظّم بالجينات، مثل القنفذ الصوتي sonic hedgehog (SHH) والجينات العقدية nodal، التي تصبح مُقَيَّدَةً في تعبيراتها. يتصاحب الاعتكاس الجزئي partial reversal لعدم التناظر asymmetry الأيسر - الأيمن غالباً بوجود عيوب أخرى أكثر من حالة اللّاتناظر التام (انقلاب الوضع Situs inversus).

الفصل الخامس

1. يُعدُّ النماء أثناء الأسبوع الثالث إلى الثامن عملية حرجية لأنه يحدث أثناء تشكّل مجموعة الخلايا المسؤولة عن تشكّل العضويّة، وأثناء تشكّل المناشم البدئية primordial للأعضاء. تبدأ المعيدة في المراحل الباكرة من الأسبوع الثالث، بإعطاء الخلايا التي تُشكّل الطبقات المنتشة germ layers الثلاثة المسؤولة عن تَخَلُّق الأعضاء. وأمّا في المراحل المتأخرة من الأسبوع الثالث فيبدأ تمايز الجهاز العصبي المركزي، وعلى مدى الأسابيع الخمسة التالية، ستتتشكّل جميع مناشم الأجهزة العضوية الكبرى. تتكاثر في هذه الأوقات، الخلايا بسرعة وتحدث الإشارات الحاسمة الخلوية - الخلوية. هذه الظواهر حسّاسة على نحوٍ خاص للتمزيق disruption بواسطة عوامل خارجية، مثل المخاطر البيئية، والعوامل الدوائية، ومعاقره المخدّرات. وبذلك يمكن أن يؤدي التعرّض لمثل هذه العوامل إلى شذوذات تُعرّف بالعيوب الولادية أو التشوّهات الخلقيّة.

الفصل السادس

1. يُدعى فرط السائل السلوي مَوَه السّلي hydramnios، ويكون السّبب في 35% من الحالات مجهول السّبب، وهناك مُعدّل وقوع عالٍ (25%) عند الأمهات السّكريات ويحدث أيضاً بوجود عيوب ولادية تعيق عملية البلع عند الجنين مثل رتق المريء esophageal atresia وانعدام الدّماغ anencephaly.

2. لا ليست على صواب. فالمشيمة لا تعمل كحاجز تام، ويمكن للعديد من المركّبات أن تمرّ بحرية، لاسيما المواد الأليفّة للشّحم lipophilic، مثل الطولوين والكحول. وأكثر من ذلك، ولا تكون المشيمة نامية تماماً في المراحل المبكرة من الحمل، ويكون الجنين سريع التأثير (عُرْضة للأذية). وكذلك تكون هذه الاسابيع الباكرة حسّاسة جداً للأذية الناجمة عن مركّبات مثل الطولوين الذي يسبّب الاعتلال المضعف الطولويني.

الفصل السابع

1. تُسبب عيوبُ الأنبوب العصبي، مثل السنسنة المشقوقة وغياب الدّماغ، ارتفاعاً في

مستويات ألفا فيتوبروتين (AFP)، وتُسبب عيوباً بطنية مثل انشقاق البطن gastroschisis والقليلة السُرّية omphalocele. وترتفع مستويات AFP في مصل الأم أيضاً، ولذا يمكن استخدامها كاختبار تحرر يؤكد بيزل السلي. ويستخدم التصوير بالفائق الصوت لتأكيد التشخيص.

2. لما كانت متلازمة داون شذوذاً صغياً ينجم في الغالب عن ثلث الصبغي -21 (انظر الفصل 1)، فيمكن اللجوء لتحليل الصبغيات في خلايا يمكن الحصول عليها بيزل السلي أو بخزعة الزغابات المشيمائية (Chorionic Villus Sampling). وتفيد خزعة الزغابات المشيمائية أي CVS في الحصول على كميات كافية من الخلايا لإجراء التحليل المباشر، بينما يجب زرع الخلايا المجموعة بيزل السلي والذي لا يجرى عادة قبل الأسبوع 14 من الحمل، لمدة أسبوعين تقريباً للحصول على أعداد كافية من الخلايا. احتمال خطر فقد الجنين بعد خزعة الخلايا المشيمائية CVS هو 1%، وهو ضعف النسبة بعد بزل السلي.

3. تعد حالة الجنين أمراً حاسماً وأساسياً في تدبير الحمل والولادة والعناية بعد الولادة. فحجمه وعمره ووضعته أمور هامة في تحديد موعد الولادة وطريقتها. وكذلك معرفة ما إذا كانت توجد عيوب ولادية أمر هام للتخطيط للرعاية بعد الولادة. يمكن تحديد الفحوصات اللازمة لتحديد حالة الجنين بمعرفة القصة المرضية للأم والعوامل التي تزيد الاختطار، مثل التعرض للمواسخ teratogens، والشذوذات الصبغية في أي من الوالدين، وعمر الأم المتقدم، أو ولادة طفل سابق مصاب بعيب ولادي.

4. العوامل التي تؤثر على فعل الماسخ هي آ- النمط الجيني للأم ومحصول الحمل. ب- جرعة التعرض للعنصر ومدة ذلك، ج- مرحلة التخلق الجنيني عندما حدث التعرض. وتحدث معظم التشوهات الكبيرة أثناء الفترة المضغية (فترة الإمساخ) teratogenic period، وهي فترة الأسبوع الثالث إلى الثامن من الحمل. ومع ذلك فإن المراحل السابقة لهذه الفترة بما في ذلك الفترة السابقة للانغراس preimplantation، وبعد الأسبوع الثامن (الفترة الجنينية) تبقى فترات حساسة. فالدماغ على سبيل المثال، يبقى حساساً للأذية خلال كامل الفترة الجنينية ولا توجد مرحلة في الحمل بمنأى عن خطر الأذية الماسخة.

5. المرأة على صواب في أن الأدوية يمكن أن تكون ماسخة، ففرط الحرارة، كذلك يُعرف

بأنه السبب في حدوث عيوب الأنبوب العصبي (السنسنة المشقوقة وغياب الدماغ في هذه المرحلة من الحمل). ولذلك يجب الموازنة ما بين خطر قدرة الإمساخ للعامل الخافض للحمى مع احتماله الضعيف للإمساخ، مثل جرعة منخفضة من الأسبرين، مقابل خطر فرط الحرارة (الحمى). ومن المثير للملاحظة أنه قد حدثت تشوهات مع فرط الحرارة بسبب السّاوناء. ولا تتاح معلومات حول فرط الحرارة الناجمة عن الجهد والعيوب الولادية، ولكن الفاعلية الفيزيائية الشديدة (جري الماراثون) ترفع درجة حرارة الجسم بوضوح ويجب تجنبها أثناء الحمل.

6. لما كان أكثر من 50% من الحمول غير مخطّط لها، فعلى النساء في سنّ الإنجاب أن يتناولن (400 µg) (ميكروغرام) من حمض الفوليك يومياً، للوقاية من عيوب الأنبوب العصبي. إذا لم تتناول المرأة الفولات وكانت تُخطّط (تنوي) للحمل، فعليها أن تبدأ التزوّد بحمض الفوليك قبل شهرين من الحمل وتتابع تناوله خلال فترة الحمل. حمض الفوليك غير سام حتى بالجرعات العالية ويمكنه الوقاية مما يزيد عن 70% من عيوب الأنبوب العصبي. ويمكنه الوقاية من عيوب الجذع المخروطي conotruncal القلبي والفلوح clefts الوجهية.

7. إنّ مخاوف المرأة مصدوقة، إذ إنّ رُضّع الأمهات المصابات بالداء السّكري المعتمد على الأنسولين لديهم معدّل وقوع زائد للعيوب الولادية، بما في ذلك طيف واسع من الشذوذات الصغيرة والكبيرة. إنّ وضع الأم تحت سيطرة استقلالية دقيقة باستخدام حقن أنسولين متعددة قبل الحمل يُنقص بوضوح من معدّل حدوث الشذوذات ويُقدّم فرصة كبيرة لحدوث حمل طبيعي سوي. ويحدث سيناريو مشابه عند المرأة المصابة ببيلة الفينيل كيتون (PKU). إنّ التدبير الدقيق لمرَض هؤلاء المريضات قبل الحمل يُلغي على نحو فعلي خطر العيوب الخلقية في الذرية. تؤكد هاتان الحالتان على الحاجة للتخطيط للحمل وتجنّب التعرّض للماسخات المحتملة، لاسيما أثناء الأسابيع الثمانية الأولى من الحمل، وهو الوقت الذي تحدث فيه معظم العيوب.

الفصل الثامن

1. الدروز sutures القحفية هي نواحي ليفية بين العظام المسطحة للجمجمة وتُعرف النواحي الغشائية بين العظام المسطحة باسم اليوافيخ fontanelles، وأوسعها هو اليافوخ الأمامي (البقعة اللينة). تسمح هذه الدروز واليوافيخ بما يلي: آ- تقوّلب الرأس عند مروره عبر قناة الولادة. و ب- نمو الدماغ. يستمرّ نمو الجمجمة بعد الولادة وطالما يكبر الدماغ، ويكون نموه أعظمياً خلال السنتين الأوليتين من الحياة. ويؤدي الإنغلاق المُتسّر (المُبكر) لأحد الدروز أو أكثر (تعظّم الدروز الباكر) إلى تشوهات في شكل الرأس، بحسب الدروز التي تعظّمت باكراً. يتصاحب تعظّم الدروز الباكر غالباً مع عيوب هيكلية أخرى، وتشير الدلائل إلى أن هناك عوامل وراثية (جينية) هامة في التسبّب بحدوثه (انظر الجدول 1.8 ص 214).

2. غالباً ما تتصاحب عيوب العظام الطويلة والأصابع بتشوهات أخرى ويجب إجراء فحص فوري وشامل لجميع الأجهزة. تُدعى العيوب التي تحدث في الوقت نفسه وبسبب مشترك بالمتلازمات، والشذوذات الطرفية، ولاسيما في الكعبرة والأصابع، وهي مكوّنات شائعة في مثل هذه المجموعات. لابدّ تشخيص المتلازمات لتحديد الاختطارات المستقبلية الرَّاجعة وفي نصّح الوالدين حول الحمل التالية.

3. تشكّل الفقرات عملية معقّدة تتضمن النموّ والاندماج للجزء الذنبسي لأحد البضعات العظمية sclerotome مع الجزء الرأسي (القحفي) لبضعة عظمية مجاورة. وليس مدهشاً أن تحدث أخطاء وتؤدي إلى اندماجات وازدياد أو نقص في عدد الفقرات (متلازمة كليبل - فيل Klippel-Feil). يتشكّل في بعض الحالات نصف الفقرة فقط (فقرة نصفية)، ممّا يؤدي لعدم تناظر وانحناء جانبي للعمود (جَنَف scoliosis). يمكن أن تحدث في جينات HOX التي تُنمّط الفقرات طفرات تتسبّب بعدم تشكّل جزء من فقرة بطريقة سليمة. وكذلك يمكن أن ينشأ الجنف عن ضعف في عضلات الظهر.

الفصل التاسع

1. تشتق الخلايا العضلية من النواحي الظهرية الوحشية والظهرية والإنسية للجُسيدة somite.

تُعبّر الخلايا الظهرية الوحشية MyoD وتهاجر باكراً لتشكّل عضلات القسم السفلي hypomeric muscles. وتتضمن هذه العضلات عضلات الطرف وجدار الجسم. وتعبّر الخلايا الظهرية الإنسية عن Myf5، وتهاجر تحت الخلايا المشكّلة للقطّاع الجلدي dermatome، وتشكّل عضلات القسم الخلفي. وهذه هي العضلات الباسطة extensor للعمود الفقري.

2. الغياب الجزئي أو التام للعضلة الصدرية الكبرى، وهو العيب المُسمّى شذوذ بولاند Poland anomaly، وهو التشخيص المرجّح، غالباً ما يتصاحب شذوذ بولاند مع قصر الأصابع الوسطى (قصر الأصابع brachydactyly)، واندماج الأصابع (ارتفاق الأصابع syndactyly). يؤدي فقد العضلة الصدرية الكبرى لخسارة بسيطة في الوظيفة أو لا يؤدي إلى أي خسارة، حيث تُعاوض العضلات الأخرى.

3. يعتمد إطرار العضلات على النسيج الضام، الذي يتشكّل من الأرومات الليفية fibroblasts ففي الرأس، مع طرازه المعقد لعضلات التعابير الوجهية، تُوجّه خلايا العرف العصبي الإطرار، وفي الناحيتين الرقبية والقذالية يُوجّهه النسيج الضام للجسيدات، وأما في جدار الجسم والأطراف، فيُوجّهه الأديم المتوسط الجسدي somatic mesoderm.

4. يُشتق تعصيب العضلات من المستوى الفقري الذي تنشأ منه الخلايا العضلية، ويحافظ على هذه العلاقة بغض النظر إلى أين هاجرت الخلايا العضلية، ولذا تنشأ الأرومات الليفية المشكّلة للحجاب من القطع الرقبية 3, 4, 5 وتهاجر إلى الناحية الصدرية، وتحمل أعصابها معها.

الفصل العاشر

1. إن فشل الغشاء الجنبوي الصّفافي pleuropertitoneal membrane الأيسر في إغلاق القناة التأمورية الصّفافية في ذلك الجانب مسؤول عن هذا العيب. هذه القناة أكبر في الجهة اليسرى منها في الجهة اليمنى، وتنغلق فيما بعد ولذا قد تتعرض أكثر لحدوث الشذوذات. تُحدّد درجة نقص تنسّج الرئتين التاجم عن الانضغاط بالأحشاء البطنية مصير الرضيع. يتطلب العلاج تصليحاً جراحياً للعيب، وتبذل محاولات لتصحيح التّشوّه في الرّحم.

2. العيب هو انشقاق البطن الخَلقي gastroschisis. ويحدث بسبب ضعف في جدار الجسم الناجم عن تقهقر regression الوريد السري الأيمن. ولما كانت الأمعاء غير مغطاة بالسلي، لذا يمكن أن تصبح نخرية بسبب تعرضها للسائل السلوي. وكذلك قد تنفثل العرى المعوية حول نفسها (الإنفتال volvulus)، مما يقطع ترويتها الدموية ويحدث الاحتشاء infarction. لا يتصاحب انشقاق البطن بشذوذات جينية أو بتشوهات أخرى. أي إن لم تكن أذية المعى واسعة جداً فمعدلات البقاء جيدة.

الفصل الحادي عشر

1. تُشاهد صورة لأربعة حُجيرات في تفرسة فائقة الصوت للقلب. الحجرات مقسومة بالحاجز الأذيني في الأعلى، وبالحاجز البطيني في الأسفل، وبالوسائد الشغافية endocardial cushions المحيطة بالقنوات الأذينية البطينية في الوحشي. تُشكّل هذه البنى معاً صليلاً يشاهد كماله دائماً بالأمواج الفائقة الصوت. ومها يكن في هذه الحال، فقد يكون هذا الجنين مصاباً بعيب حاجزي بطيني، وهو التشوه القلبي الأكثر حدوثاً، في الجزء الغشائي من الحاجز septum. ويجب كذلك تفحص كمال الأوعية الكبيرة بعناية، ولما كان الحاجز الجذعي المخروطي يُقسم القناتين الأهرية والرئوية فيجب أن يكون على تماس مع الجزء الغشائي للحاجز بين البطينين لكي تنامي هذه البنية بالشكل السوي (الطبيعي).

2. لما كانت خلايا العرف العصبي تسهم في معظم نماء الوجه والجزء الجذعي من الحاجز الجذعي المخروطي conotruncal septum، فربما تكون هذه الخلايا قد تمزقت. يمكن أن تكون خلايا العرف قد فشلت في الهجرة إلى هذه النواحي، وفشلت في التكاثر، أو قُتلت. إن حمض الريتينويك (فيتامين A) ماسخٌ محتملٌ يستهدف خلايا العرف العصبي من بين المجموعات الخلوية الأخرى ولما كان الريتينويك فعال في علاج حب الشباب (العُد) ولما كان العُد شائعٌ عند النساء الشابات في سن الإنجاب، لذلك يجب الحذر والعناية الشديدة قبل وصف الدواء لهذه الأترابية cohort أي لهذه الفئة العمرية الجنسية.

3. نسيج الوسادة الشغافية أساسي لنماء صحيح لهذه البنى. توجد في القناة الأذينية البطينية

الأصلية common atrioventricular canal، وسائد شغافية علوية، وسفلية، وجانبيتان، تُقسّم الفتحة وتشارك في تشكيل الصمامين المترالي mitral والثلاثي الشرف tricuspid في القناتين الأذينية البطينية اليمنى واليسرى. وأمّا الوسائد العلوية والسفلية فهي أساسية لخلق حاجز تام septation للأذينيتين بالاندماج fusion مع الحاجز الأول septum primum، وللبطينين بتشكيل الجزء الغشائي من الحاجز بين البطينين. يُشكّل نسيج الوسادة في المخروط conus والجذع truncus الحاجز المخروطي الجذعي، الذي ينزل حلزونياً ليفصل الأهر عن القنوات الرئوية، وليندمج مع الوسادة الشغافية السفلية ليُتمم الحاجز بين البطينين. ولذا فإن أي شذوذ في نسيج الوسادة يمكن أن يؤدي إلى عدد من العيوب القلبية، بما في ذلك العيوب الحاجزية الأذينية والبطينية، وتغيير وضع الأوعية الكبيرة transposition، وشذوذات أخرى في مجرى تدفق الدم.

4. تتشكّل سلسلة من الأقواس arches الشريانية حول البلعوم في نماء الجهاز الوعائي للرأس والعنق. وتخضع معظم هذه الأقواس لتبدلات بما في ذلك التقهقر، عندما تتحوّر modified الطرز الأصلية. يؤدي اثنان من هذه التبدلات لصعوبة البلع وهما: آ- القوس الأبهري المزدوج وهنا يستمر جزء من الأهر الظهراني الأيمن (الذي يتقهقر في الحالة السوية) ما بين الشريان بين القطع intersegmental artery السابع وموصله junction إلى الأهر الظهراني الأيسر، صانعاً بذلك حلقة وعائية حول المريء، ب- القوس الأبهري الأيمن وفيه يتشكّل الأهر الصاعد والقوس الأبهري في الجانب الأيمن، وإذا ما استمر الرباط الشرياني ligamentum arteriosum في مثل هذه الحالات في الجانب الأيسر فهو يمرّ خلف المريء ويمكن أن يُضيّقه.

الفصل الثاني عشر

1. لدى هذا الرضيع في الغالب نمط ما من الرتق الرغامي المريئي tracheoesophageal atresia. مع ناسور رُغامي مريئي أو من دونه. لا يستطيع الجنين البلع، وهذا يؤدي لحدوث مَوّه السّلي. ينجم هذا العيب عن التجزؤ partitioning الشاذ للرُغامي والمريء بالحاجز الرُغامي المريئي. غالباً ما تتصاحب هذه العيوب مع تشوهات أخرى تتضمن

معقداً من الشذوذات الفقرية، ورتق الشرج، وغيوباً قلبية وشذوذات كلوية، وغيوباً طرقيّة، يعرف VACTERL association.

2. لا ينتج الأطفال الذين ولدوا قبل الشهر السابع من الحمل، كميات كافية من الفاعل بالسطح (السورفكتانت) لإنقاص التوتر السطحي في الأسناخ alveoli ليسمح بوظيفة رئوية طبيعية (سوية). تنخمس الأسناخ فيما بعد مما يؤدي إلى متلازمة الضائقة distress التنفسية. ولقد قامت التحسينات الحديثة في السورفكتانت الاصطناعية بتحسين مآل prognosis هؤلاء الأطفال.

الفصل الثالث عشر

1. الأرجح هو إصابة الطفل بأحد أنماط رتق المريء و/أو الناسور الرغامي المريئي. ينتهي في 90% من هذه الحالات الجزء الدائري من المريء في جيب أعور، ويوصل الناسور الجزء القاصي مع الرغامي. ينجم موه السلي عن عجز الجنين عن ابتلاع السائل السلوي وقد يُسبب رشف السوائل عند الولادة التهاباً رئوياً. ينجم العيب عن التجزؤ الشاذ للرئج التنفسي respiratory diverticulum عن المعى الأمامي foregut بالحاجز الرغامي المريئي.

2. التشخيص الأرجح هو القيلة السرية omphalocele بسبب فشل الأمعاء المفترقة في الرجوع إلى جوف البطن في الأسبوع (10) إلى الأسبوع (12) من الحمل. ولما كانت الأمعاء تنفتق بصورة طبيعية إلى ضمن الحبل السري، فهي مغطاة بالسلي. وهذه الحالة هي عكس حالة انشقاق البطن، والتي تنفتق فيها الأمعاء عبر عيب في جدار البطن ولا تكون مغطاة بالسلي. والمآل Prognoss ليس جيداً، إذ يموت 25% من الرضع المصابين بقيلة سرية قبل الولادة، ويكون عند 40 إلى 88% منهم شذوذات أخرى مصاحبة ويبدى حوالي 50% شذوذات صبغيّة. إذا لم توجد غيوب أخرى، يمكن إجراء ترميم جراحي، وتصل نسبة البقاء بأيدٍ خبيرة إلى حوالي 100%.

3. هذه الرضاعة مصابة برتق الشرج مع ناسور مستقيمي مهبل، أي جزء من معقد الرتق الشرجي المستقيمي ويدلو أنّها مصابة برتق شرجي مستقيمي عالٍ، إذ إن الناسور يصل المستقيم إلى المهبل، مما يُفسّر وجود العقي (محتوى الأمعاء) في هذه البنية. ربما نجم هذا

العيب عن مذرق cloaca صغير جداً، وبذلك تقاصر الغشاء المذرقى إلى الخلف. وتسبب هذه الحالة بانحراف فتحة المعى المؤخر hindgut إلى الأمام. كلما كان المذرق صغيراً وتراجع للخلف، تنحرف فتحة المعى المؤخر إلى الأمام أكثر، مما يؤدي إلى عيب بمستوى أعلى.

الفصل الرابع عشر

1. الأجهزة الثلاثة التي تتشكل هي سليفة الكلوة pronephros، والكلوة الوسطية mesonephros، والكلوة التالية metanephros، وتشتق كلها من الأديم المتوسط الوسطاني intermediate mesoderm. وهي تتشكل بالتتالي في متوالية قحفية إلى ذنبية. وهكذا تتشكل سليفة الكلوة في القطع الرقبية في نهاية الأسبوع الثالث غير أنها رديمة rudimentary وسرعان ما تتقهقر. تمتد الكلوة الوسطية، التي تبدأ باكراً في الأسبوع الرابع، من الناحية الصدرية إلى الناحية القطنية العلوية، وهي مجزأة segmented في قسمها العلوي فقط وتحتوي نبيبات مُفرغة excretory tubules توصلها إلى قناة الكلوة الوسطية (قناة وولف wolffian duct). تتنكس هذه الكلوة أيضاً لكن يمكن أن تعمل لفترة قصيرة. وهي الأهم لأن النبيبات والقناة الجامعة تسهم في تشكيل القنوات التناسلية عند الذكر. تشكل القنوات الجامعة قرب الخصى القنابات الصادرة efferent ductules، بينما تشكل قناة الكلوة الوسطية البربخ epididymis والأسهر ductus deferens والقناة الدافقة ejaculatory duct. تتقهقر في الأنثى هذه النبيبات والقنوات، إذ تعتمد صيانتها على إنتاج التستوستيرون. تتوضع الكلوة التالية في الناحية الحوضية على شكل كتلة من الأديم المتوسط غير المقطّع (أرومة الكلية التالية metanephric blastema) التي تشكل الكلوة النهائية. تنمو البراعم الخالية من القنوات الكلوية الوسطية وبتماسها مع أرومة الكلوة التالية، تحرّضها كي تتمايز. تُشكل البراعم الخالية القنوات الجامعة والخالبين، بينما تشكل أرومة الكلية التالية الكليونات nephrons (الوحدات المفرغة)، ويتألف كل منها من كبيبة glomerulus (شعيرات) ونبيبات كلوية.

2. يتنامى المبيضان والخصيتان في جوف البطن من الأديم المتوسط الوسطاني على طول

الحافة البولية التناسلية وينزلان كذلك بآليات متشابهة من الموضع الأصلي، ولكن الرحم تمنع هجرة المبيض خارج جوف البطن. أما في الذكر فيلصق تكثفٌ لحمي متوسط، هو رسن الخصية gubernaculum (الذي يتشكل عند الإناث أيضاً ولكنه يرتكز إلى الرحم) من القطب السفلي (الذني) للخصية إلى الناحية الأربية في البدء، ثم إلى التورمات الصفنية scrotal swellings. يتسبب نمو رسن الخصية وانكماشه، مع ارتفاع الضغط ضمن جوف البطن، معاً في نزول الخصية. يُسبب فشل هذه العمليات عدم نزول الخصية وهو ما يعرف باختفاء الخصية cryptorchism. لدى حوالي 2-3% من الرضع الذكور الأسوياء خصية غير نازلة وتكون الإصابة في الجانبين في 25% من هذه الحالات. تنزل الخصى المختفية خلال العام الأول في العديد من هذه الحالات وإذا لم تنزل يعتقد أن إعطاء التستوستيرون (حيث يعتقد أن هذا الهرمون يؤدي دوراً في نزول الخصية) أو الجراحة يمكن أن يكون ضرورياً. يمكن أن تتأثر الخصوبة إذا كانت هذه الحالة في الجانبين.

3. تمر الأعضاء التناسلية الظاهرة الذكورية والتناسلية عبر مرحلة محايدة وفيها يستحيل التمييز بين الجنسين. تأخذ هذه البنى المظهر المذكر تحت تأثير التستوستيرون، غير أن ولكن المشتقات متماثلة بين الذكور والإناث. تتضمن هذه التماثلات ما يلي: (أ) البظر clitoris والقضيب: المشتقين من الحدية التناسلية و(ب) الشفرين الكبيرين والصغرين scrotum: المشتقين من التورمات التناسلية التي تندمج عند الذكر و(ج) الشفرين الصغيرين والإحليل القضيب، المشتقة من الطيات الإحليلية التي تندمج عند الذكر. تكون الحدية التناسلية أكبر عند الأنثى منها عند الذكر خلال المراحل المبكرة. وهذا ما يؤدي إلى غلط استعراف misidentification (تعيين هوية) الجنس بوساطة الفائق الصوت.

4. يتشكل الرحم من اندماج الأجزاء السفلية من قنوات الكلوة الجنينية الوسطى الإضافية paramesonephric ducts (قنوات مولر müllerian). وقد وُصف العديد من الشذوذات، ويتألف أشيعها من قرنين رحميين (الرحم ذو القرنين). تتضمن مضاعفات هذا العيب صعوبات في حصول الحمل، ومعدلاً عالياً من الإجهاضات العفوية، ومحيثات

جينية شاذة يكون لجزء من الرَّحْم نهاية عمياء (قَرْن رُدْمِي rudimentary horn) في بعض الحالات. ويُسَبِّب مشاكل في الطمث وألماً بطنياً.

الفصل الخامس عشر

1. إن خلايا العرف العصبي هامة للنماء القحفي الوجهي لأنها تسهم في تشكيل العديد من البنى في هذه الناحية. وهي تُشكِّل جميع عظام الوجه والجزء الأمامي من قبة vault الجمجمة، والنسيج الضام الذي يعطي إطار العَضَلات الوجهية. وتسهم أيضاً في العقد العصبية القحفية، والسحايا meninges، والأدمة، والأرومات السنية odontoblasts وسَدَى الغدد المشتقة من الجيبات البلعومية. وإضافة لذلك، تهاجر خلايا العرف من ناحية الدماغ المؤخَّر في الطَّيَّات العصبية إلى الناحية البطنانية لتسهم في فصل الناحية المخروطية الجذعية conotruncal region من القلب إلى الأوعية الأهرية والرئوية. ولسوء الحظ، يبدو أن خلايا العرف سريعة التأثير بعدد من المركبات بما في ذلك الكحول والريتينيويديات، ربما بسبب عوزها لأنزيمات الكاتالاز Catalase والسوبر أوكسيد ديسموتاز superoxide dismutase التي تَكُنْس الجذور الحرة. يحصل العديد من العيوب القحفية الوجهية بسبب أذيات على الخلايا العرفية ويمكن أن تتصاحب مع شذوذات قلبية بسبب مشاركة هذه الخلايا في تَخَلُّق القلب.

2. يمكن أن يكون لدى الطفل شذوذ داي جورج DiGeorge، الذي يتميز بهذه الأنماط من العيوب القحفية الوجهية وبغياب جزئي أو تام للنسيج التوتسي thymic إنَّ غياب النسيج التوتسي هو الذي يؤثر على الجهاز المناعي، ممَّا يؤدي إلى حدوث عداوى كثيرة. أذية خلايا العرف العصبي هي السبب المرجح للمتوالية، إذ تسهم هذه الخلايا في نماء جميع هذه البنى، بما في ذلك سَدَى التوتة (السَّعْتَرِيَّة) وقد تبيَّن تجريبياً أنَّ الماسخات مثل الكحول هي السبب في حدوث مثل هذه العيوب.

3. غالباً ما يكون الأطفال المصابون بفلوح clefts الخطَّ المتوسط للشفة، متخلفين عقلياً. تتصاحب الفلوح النَّاصفة median بِفَقْدانِ بَنَى الخطَّ المتوسط الأخرى، بما في ذلك الموجودة في الدماغ يغيب كامل الخطَّ المتوسط القحفي، في شكله الوخيم (الأقصى)،

ويندمج البطينان الجانبيان لنصفي الكرة المخية في بطين وحيد، وهي الحالة التي تدعى اندماج مقدّم الدماغ holoprosencephaly. وتنجم فلولح الخط المتوسط التي تحدث عندما تبدأ الطيات العصبية القحفية بالتشكّل (في حوالي اليوم 19-21) عن فقدان نسيج الخطّ المتوسط في ناحية الصفيحة أمام القردود prechordal.

4. المرجّح أن يكون الطفل مصاباً بكيسه درقية لسانية نُجِمت عن تقهقر غير تام للقناة الدرقية اللسانية. يمكن لهذه الكيسات أن تتشكّل في أي مكان على طول خط نزول الغدة الدرقية خلال هجرتها من ناحية الثقب العوراء foramen cecum للسان إلى موضعها في العنق. يجب تمييز الكيسة عن النسيج الغُدّي المتبذّي ectopic، والذي يمكن أن يبقى كذلك على طول هذا المسلك.

الفصل السادس عشر

1. يتضمن صغر صيوان الأذن microtia عيوب الأذن الظاهرة التي تتراوح من أذن صغيرة تامة التشكّل إلى غياب الأذن (انعدام الأذن anotia). تحدث عيوب أخرى في 20% إلى 40% من الأطفال المصابين بصغر الصيوان و/أو غياب الأذن، وتتضمن طيفاً عريضاً أذنياً فقرياً (صغر الجسم وشق الوجه hemifacial microsomia). ويمكن للعيوب القحفية الوجهية فيها أن تكون غير متناظرة. ولما كانت الأذن الظاهرة مشتقة من بروزات hillocks على القوسين البلعوميين الأولين، التي تتشكّل بمعظمها من خلايا العرف العصبي، فهذه المجموعة الخلوية تؤدي دوراً في معظم تشوهات الأذن.

الفصل السابع عشر

1. تتشكّل العدسة من ثخانة في الأديم الظاهر (لوحاء العدسة lens placode) قريباً من القديح البصري. يمكن أن يبدأ تحريض العدسة باكراً جداً، ولكنّ تماسها مع القديح البصري يؤدي دوراً في هذه العملية بالإضافة للحفاظ على العدسة وتمايزها. فإذا فشل القديح البصري في التماس مع الأديم الظاهر أو إذا تمزّقت disrupted الإشارات الجزيئية والخلوية الأساسية لنماء العدسة، فإن العدسة لن تتشكّل.

2. إن الحميراء Rubella أي الحصبة الألمانية معروفة بتسببها بحدوث الساد cataract، وصغر المقلة والصمم الخلقي والتشوهات القلبية. يضع التعرض أثناء الأسبوع الرابع إلى الثامن الذرية offspring في خطر حدوث واحد أو أكثر من هذه العيوب الولادية.
3. حالما يصل القديح البصري إلى الأديم الظاهر السطحي، فإنه ينعمد invaginates، ويشكل على طول سطحه البطناني شقاً يمتد على طول السويقة البصرية. ويصل من خلال هذا الشق شريان الزجاجية إلى الغرفة الأمامية للعين. يتنكس الجزء القاصي من شريان الزجاجية hyaloid artery وينغلق الشق المشيموي choroid fissure باندماج حوافه في الحالة السوية. إن لم يحدث هذا الاندماج، تحدث الثلاامات colombas. يمكن أن تحدث هذه العيوب (الفلوح) في أي مكان على طول الشق. إن حدثت في الناحية القاصية، فهي تشكل ثلاامات القرزية. وإن حدثت أقرب للناحية الدانية، فهي تشكل ثلاامات الشبكية retina، والمشيمية choroid، والعصب البصري بحسب امتدادها. إن حدوث طفرات في PAX2 يمكن أن تسبب ثلاامات العصب البصري ويمكن أن تكون مسؤولة عن أنماط أخرى أيضاً. وكذلك تتعلق الطفرات في هذا الجين بالعيوب الكلوية والمتلازمة الكلوية الثلامية.

الفصل الثامن عشر

1. يبدأ تشكل الغدة الثديية على شكل تبرعم في البشرة ضمن اللحمية المتوسطة المستبطنة للبشرة underlying mesenchyme. تتشكل هذه البراعم في الحالة السوية في الناحية الصدرية على طول حافة متشخنة من الأديم الظاهر، هي الخط الثديي أو خط اللبن. يمتد هذا الخط أو الحافة من الإبط إلى الفخذ على جانبي الجسم. تظهر أحياناً مواقع إضافية لنمو بشروي بحيث تظهر حلم إضافية (كثرة الحلمات polythelia) وأثناء إضافية (كثرة الأثداء polymastia). تظهر هذه البنى الإضافية دائماً على طول الخط اللبني (الحرف الثديي) وعادة في الناحية الإبطية. وكذلك تحدث حالات مشاهمة عند الرجال.

الفصل التاسع عشر

1. إنَّ الأعصاب القحفية والنخاعية متماثلة تشريحياً، ولكنها تختلف في أنَّ الأعصاب القحفية أقلَّ اتِّساقاً في كثير من تركيبها. تتوضَّع العصبونات المحرَّكة القحفية والنخاعية في الصَّفائح القاعدية للجهاز العصبي المركزي CNS. وتتوضَّع العقد الحسيَّة المشتقة من العرف العصبي خارج الجهاز العصبي المركزي. تتشابك synapse ألياف من العصبونات الحسيَّة مع عَصَبونات في الصفائح الجناحية للنخاع والدِّماغ. هناك ثلاثة أعصاب قحفية (VIII و II و I) حسيَّة بالكامل، بينما تكون أربعة منها (XII, XI, VI, IV) حركيَّة بالكامل، وثلاثة (X, IX, VII) لها ألياف حركيَّة وحسيَّة ولاوديَّة parasympathetic، وواحد (III) له مكوّنات حركية ولاوديَّة فقط. وبالمقابل فإنَّ لكل عصب نخاعي ألياف حركية وحسيَّة.

2. يُجرى البزل النخاعي ما بين الفقرات القطنية الرابعة L4 والفقرة القطنية الخامسة L5، إذ إنَّ النخاع ينتهي في المستوى بين الفقرات القطنية L2 إلى الفقرات القطنية L3. وهكذا يمكن الحصول على السائل النخاعي عند هذا المستوى من دون إحداث أذية للجبل (النخاع). يُخلَق هذا الحَيَز لأنَّه بعد الشهر الثالث، لا يتناول النخاع الذي يمتد منذ البداية على كامل طول العمود الفقري بالسرعة نفسها لتناول السحايا والعمود الفقري وبذلك ينتهي النخاع عند البالغ في المستوى L2 إلى L3.

3. إنَّ الأساس الجنيني لمعظم عيوب الأنبوب العصبي هو تثبيط inhibition انغلاق الطيّات العصبية عند المسمّات neuropores القحفية والذنبية. ولذا تحدث عيوب في البنى المحيطة، تؤدي إلى غياب الدِّماغ وبعض أنماط القيالات الدماغية والسَّنْسنة المشقوقة الكيسيَّة. تُصاحب عيوبٌ عصبيَّة وخيمة الشذوذات في هذه النواحي. يمكن تشخيص عيوب الأنبوب العصبي، التي تحدث في حوالي 1/1000 ولادة، قبل الولادة بوساطة الأمواج الفائقة الصوت وبوجود مستويات مرتفعة من ألفا - فيتوبروتين في دم الأم وفي السائل السلوي. وقد أظهر دليل حديث أن التزوّد يومياً بحوالي (400) μg من حمض الفوليك الذي يبدأ قبل شهرين من الحمل يقي مما يزيد عن 70% من هذه العيوب.

4. تنجم هذه الحالة، أي مَوَه الرأس، عن انسداد مجرى السائل الدِّماغي الشوكي من البطينين

الجانبين عبر ثقبه مونرو والمسالك المخي cerebral aqueduct إلى ضمن البطين الرابع ثم خارجاً إلى الحيز تحت العنكبوتية. حيث يُعاد رشفه وامتصاصه. يحدث الانسداد في معظم الحالات في المسالك المخي في الدماغ المتوسط، ويمكن أن ينجم عن أسباب وراثية جينية (X-linked recessive) مُتنحي مُرتبط بـ (X) أو بسبب عدوى فيروسية (الفيروس المضخم للخلايا) وداء المقوسات toxoplasmosis.

مصادر الصور والأشكال Figure Credits

- الشكل 6.1: منسوخ بالإذن من غيلهارت، كولينز، جينسبورغ، مبادئ الوراثة الطبية، الطبعة الثانية. بالتيمور: ويليامز & ويلكينز، 1998 : 199.
- الشكل 7.1: موافقة د. كاتلين راو، قسم الأطفال جامعة نورث كارولينا.
- الشكل 11.1: منسوخ بالإذن من مكوسيك، متلازمات كلاينفلتر وتيرنر، مجلة الداء المزمن 12: 50، 1960م.
- الشكل 12.1: منسوخ بالإذن عن مكوسيك متلازمات كلاينفلتر وتيرنر. مجلة الداء المزمن 12: 52، 1960.
- الشكل 13.1: بموافقة د.ج غورلين، قسم الباثولوجيا الفموية والوراثة، جامعة مينيسوتا.
- الشكل 15.1: بموافقة د.ل فان ديك، وآ- ويكتور، مركز هنري فورد للعلوم الصحية.
- الشكل 19.1 C: ج. منسوخ بالإذن من روس، رومريل، كاي. الهستولوجيا: النص والأطلس. الطبعة الثالثة، بالتيمور: ويليامز ويلكنز 1995 : 684.
- الشكل 22.1: معدل عن فاوسيت. بلوم وفاوست: المرجع في الهستولوجيا. فيلاديلفيا: ساونديرز 1986.
- الشكل 24.1: معدل عن سليرمونت. دورة الظهارة الناقلة للمني عند الرجل. المجلة الأمريكية للتشريح 112: 35، 1963.
- الشكل 3.2 آ و ب. منسوخ بالإذن عن فان بليركوم. موتاً. الأسس الخلوية لتوالد الثدييات. بالتيمور: أوربان وشفارزينبيرغ، 1979.
- الشكل 5.2 A: آ. بموافقة د.ب موتاً.
- الشكل 7.2 A: آ. بموافقة د. يكسمان ونويز، جامعة فاندربيلت.

الشكل 7.3: منسوخ بالإذن من هيرتج، روك، آدمز وصف لـ (34) بيضة بشرية خلال الأيام الـ (17) الأولى من النماء. المجلة الأمريكية للتشريح 98 : 345، 1965 موافقة معهد كارنيج في واشنطن، واشنطن DC.

الشكل 8.3: معدل عن هاملتون، موسمان، علم الجنين البشري، بالتيمور: ويليامز & ويلكينز 1972.

الشكل 2.4 B: منسوخ بالإذن من هيوسر. جنين ماقبل الجسيدات مع قناة حبلية نهائية. مشاركات في علم الجنين 23 : 253، 1932، موافقة معهد كارنيج في واشنطن، واشنطن DC.

الشكل 3.4 C و D: موافقة د. سوليك، قسم التشريح والبيولوجيا الخلوية، جامعة نورث كارولينا.

الشكل 6.4: موافقة د. ميخائيل كوهين، معهد السرطان الوطني، بيشيدا. الشكل 7.4: منسوخ بالإذن من نيرس، كيلر، دي روبرتس. الجين هوميوبوكس الوزاني (غوزكويد) المسيطر على هجرة الخلايا في أجنة القيطم (برمائي) خلية 72 : 491-503، 1993.

الشكل 8.4: منسوخ بالإذن من هيرمان، نمط تعبير الجين براشير في جميع الأجنة الطافرة. 1991.

الشكل 10.4: موافقة د. ميخائيل، كوهين. المعهد الوطني للسرطان، بيشيدا.

الشكل 11.4: منسوخ بالإذن من سميث،

الشكل 7.2: ب. منسوخ بالإذن من هيرتج، روك بيضتان بشريتان في المرحلة السابقة للزغب العمر النمائي حوالي سبعة وتسعة أيام، على التوالي. مشاركات في علم الجنين 31 : 65، 1945. بموافقة معهد كارنيج في واشنطن، واشنطن DC.

الشكل 9.2 A و B: موافقة د. كارولين زيوميك، شرطة جينزيم ترانسجينيسيس.

الشكل 10.2 A: منسوخ بالإذن من هيرتج، روك، آدمز. وصف لـ 34 بيضة بشرية خلال الأيام الـ 17 الأولى من النماء. المجلة الأمريكية للتشريح 98 : 435، 1956. موافقة معهد كارنيج في واشنطن، واشنطن DC.

الشكل 2.3: منسوخ بالإذن من هيرتج، روك بيضتان بشريتان في المرحلة قبل، عمرهما النمائي حوالي سبعة وتسعة أيام، على التوالي، مشاركات في علم الجنين 31 : 65، 1945 موافقة معهد كارنيج في واشنطن، واشنطن DC.

الشكل 5.3: منسوخ بالإذن من هيرتج، روك. بيضتان بشريتان في المرحلة السابقة قبل للزغب، عمرهما النمائي حوالي (11) و (12) يوم، على التوالي. مشاركات في علم الجنين 29 : 127، 1941، موافقة معهد كارنيج في واشنطن، واشنطن DC.

قسم التشريح والبيولوجيا الخلوية.
جامعة نورث كارولينا.

الشكل 7.5: منسوخ بالإذن من بليشميت.
مراحل النماء البشري قبل الولادة.
فيلادلفيا: ساوندر، 1961.

الشكل 8.5 A و B: التعديل عن سترنير.
أفاق النماء عند أجنة بشرية: المجموعة
العمرية XI، 13-20 جسيده،
والمجموعة العمرية XII، 21-29
جسيده.

مشاركات في علم الجنين 30 : 211،
1942.

الشكل 10.5: موافقة د. سوليك، قسم
التشريح والبيولوجيا الخلوية، جامعة
نورث كارولينا.

الشكل 12.5: منسوخ بالإذن من كوسا،
تاباكاخ. كيف يبدأ تكون العضل عند
الجنين؟ اتجاهات في علم الوراثة 12 :
218-223، 1996.

الشكل 14.5: مُعدّل عن جيلبرت.
بيولوجيا النماء ساندرا لاند، سانا وير
2000.

الشكل 19.5: منسوخ بالإذن من
بليشميت. مراحل النماء البشري قبل
الولادة. فيلادلفيا: ساوندرز 1961.

الشكل 20.5 A و B: منسوخ بالإذن من
سترنير، أفاق النماء عند الأجنة البشرية
: المجموعة العمرية XVIII، XVII،
XVI، XV (النسيج الثالث من مسّح
مجموعة كارنيج) مشاركات في علم
الجنين 32 : 133. 1948. بموافقة

جيسلاند. شوين وولف. خريطة
المصير الاستياقي للتلم البدني للفأر عند
اليوم 7.5 بعد الحمل. الديناميات
النمائية 201 : 279. 1994.

الشكل 12.4: موافقة د. سوليك. قسم
التشريح والبيولوجيا الخلوية، جامعة
نورث كارولينا.

الشكل 12.4: منسوخ بالإذن من كينغ،
مايس، التغيرات النمائية في الزغابات
المشيمائية والأعمدة الخلوية للقرد
ريزوس. التشريح وعلم الجنين 165 :
361-376، 1982.

الشكل 1.5 C: منسوخ بالإذن من هيويسر،
جنين ما قبل الجسيدات مع قناة حبلية
نهائية. مشاركات في علم الجنين 23 :
253، 1932 موافقة معهد كارنيج في
واشنطن، واشنطن DC.

الشكل 2.5 A: مُعدّل بعد ديفنر.
الشكل 2.5 B: مُعدّل بعد اينغلس.

الشكل 2.5 C: موافقة د. سوليك، قسم
التشريح والبيولوجيا الخلوية. جامعة
نورث كارولينا.

الشكل 3.5 D و E: موافقة د. سوليك.
قسم التشريح والبيولوجيا الخلوية.
جامعة نورث كارولينا.

الشكل 4.5: موافقة د. سوليك. قسم
التشريح والبيولوجيا الخلوية. جامعة
نورث كارولينا.

الشكل 5.5 A: مُعدّل عن باين.

الشكل 5.5 B: مُعدّل عن كورنير.

الشكل 6.5 A و B: موافقة د. سوليك،

- معهد كارنيج في واشنطن، واشنطن DC. 1993.
- الشكل 21.5: منسوخ بالإذن من بليشميدات مراحل النماء البشري قبل الولادة. فيلادلفيا: ساوندرز 1961.
- الشكل 22.5: منسوخ بالإذن من كوليتا: شيميل، شارب التشريح الجزيئي لتعبير الجين HOX مجلة التشريح 184 : 15، 1994.
- الشكل 23.5: منسوخ بالإذن من هاميلتون. موسمان علم الجنين البشري، بالتيمور: ويليام & ويلكنز، 1972.
- الشكل 24.5: منسوخ بالإذن من ستارك. علوم الجنين شتوتغارت: جورج تيم 1965. الموافقة من ديتريش ستارك، أستاذ التشريح. جامعة فرانكفورت ماين.
- الشكل 7.6: معدل عن رامسي. المشيمة والأغشية الجنينية. اينغرينهيل: علم التوليد. فيلادلفيا: ساوندرز، 1965، وهاملتون، بويد، الشرايين الرحمية المشيموية البشرية الأرومية المغذية.
- الشكل 19.6: منسوخ بالإذن من ستيفنسون، هال غودمان، التشوهات البشرية والشذوذات المتعلقة بها. نيويورك مطبعة جامعة أوكسفورد 1993.
- الشكل 20.6: منسوخ بالإذن من ستيفنسون هال، غودمان التشوهات البشرية والشذوذات المتعلقة بها نيويورك مطبعة جامعة أوكسفورد 1993.
- الشكل 22.6: منسوخ بالإذن من ستيفنسون، هال غودمان، التشوهات البشرية والشذوذات المتعلقة بها نيويورك مطبعة جامعة أوكسفورد 1993.
- الشكل A 2.7: منسوخ بالإذن ستريسون ليتل الفصل (5) الكحول، الحمل، والمتلازمة الكحولية الجنينية. الطبعة الثانية المنهاج الدراسي في مدرسة الطب في معهد بروجكت كورك. (سلسلة محاضرات على الشرائح حول التثقيف الطبي البيولوجي) بيوميدكال: معاقرة الكحول وعواقبه الطبية. إنتاج مدرسة دارموث الطبية 1994.
- الشكل A 3.7 D-: موافقة د. هيثم إميسيس قسم التوليد وطب النساء مركز التثقيف الصحي في إقليم ماونتن. أشفيل، NC.
- الشكل A 4.7 B: موافقة د. هيثم إميسيس، قسم التوليد وأمراض النساء. مركز التثقيف الصحي في إقليم ماونتن، أشفيل NC.
- الشكل A 5.7 D: موافقة د. هيثم إميسيس قسم التوليد وأمراض النساء. مركز التثقيف الصحي لإقليم ماونتن. أشفيل، NC.
- الشكل 3.8: معدل عن نودين. تأثيرات ومضائر اللحمية المتوسطة المبيضية القحفية الوجهية، النماء 103 : 140- 121، 1988.
- الشكل A 7.8 B: موافقة د. واركاني

- منسوخ بالإذن من واركاني، التشوهات الخلقية. شيكاغو الكتاب السنوي للمنشورات الطبية 1971.
- الشكل 9.8: منسوخ مع الموافقة من مونيك، شيل طفرات مستقبل عامل النمو الأرومي الليفي في الاضطرابات الهيكلية البشرية. اتجاهات في علم الوراثة 20 : 313-308، 1995.
- الشكل 11.8: منسوخ بالإذن من ستيفنسون. هال، غودمان. التشوهات البشرية والشذوذات المتعلقة بها. نيويورك : مطبعة جامعة أوكسفورد 1993.
- الشكل 14.8 A و C: موافقة د. سوليك، قسم التشريح وبيولوجيا الخلية، جامعة نورث كارولينا.
- الشكل 15.8: معدّل عن جيلبرت. بيولوجيا النماء. سوندرلاند. سينافير 2000.
- الشكل 16.8: شوبين، تابين، كارول فوسيل. جينات الأطراف الحيوانية وتطورها: Nature 388 : 648-639، 1997.
- الشكل 17.8: منسوخ بالإذن من هويغ سميريل خرائط قوّة فاعليّة الإشارة الوضعية في نماء برعم جناح الدّجاج. مجلة علم الجنين والمورفولوجيا التجريبيّة 87: 174-163، 1985.
- الشكل 19.8: منسوخ بالسماح من ستيفنسون. هال. غودمان. التشوهات البشرية والشذوذات المتعلقة. نيويورك:
- مطبعة جامعة أوكسفورد 1993.
- الشكل 20.8: بموافقة د. إيلس - وورث: قسم الأطفال. جامعة نورث كارولينا.
- الشكل 22.8: بموافقة د. نانسي تشيشير. قسم التوليد وأمراض النساء. جامعة نورث كارولينا.
- الشكل 2.9: منسوخ بالسماح من كوشو، تاجياكيش بوكينغ - هام. كيف يبدأ التخلّق العضلي في الجنين؟ اتجاهات في علم الوراثة 12 : 223-218، 1996.
- الشكل 5.9 A و B: منسوخ بالسماح من لانغمان، ويردمان. أطلس التشريح الطّبي. فيلادلفيا : 1978.
- الشكل 6.9: موافقة د. سوليك. قسم بيولوجيا الخلية والنماء، جامعة نورث كارولينا.
- الشكل 7.9: موافقة د. ناكاياما، قسم الجراحة، جامعة نورث كارولينا.
- الشكل 2.10 D و E: موافقة جينيفر بيرغون.
- قسم بيولوجيا النماء والخلية. جامعة نورث كارولينا الشكل 3.10: موافقة د. لاسي قسم الجراحة. جامعة نورث كارولينا.
- الشكل 1.11 A: موافقة د. سوليك قسم بيولوجيا النماء والخلية جامعة نورث كارولينا.
- الشكل 2.11 E: موافقة جينيفر بورغون. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.

الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 22.11 A و C: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 26.11 A و C: تجزؤ الجذع والمخروط وتشكل الجزء الغشائي للحاجز بين البطينين في القلب البشري. المجلة الأمريكية للتشريح 71 : 343، 1942.

الشكل 29.11 C و D: موافقة د. نانسي تشينشير قسم التوليد وأمراض النساء. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 3-13 D و E موافقة جينيفر بورغون. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 16.13: منسوخ بالسماح من أغور. أطلس غرانت للتشريح الطبعة العاشرة بالتيمور: لينكوت ويليامز & ويلكينز 1999: 107.

الشكل 19.13 مَعْدَل عن جيلبرت، بيولوجيا النماء سوندرلاند، سينافير 2000.

الشكل 26.13 B و C: موافقة جينيفر بورغون قسم الخلية وبيولوجيا النماء، جامعة نورث كارولينا.

الشكل 29.13: منسوخ بالسماح من أغور. أطلس غرانت للتشريح الطبعة التاسعة. بالتيمور: ويليامز & ويلكينز 1991: 123.

الشكل 31.13 C: موافقة د. لاسي. قسم

الشكل 4.11: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 6.11 A و C: معدّل عن كرام، تجزؤ الجذع والمخروط وتشكل الجزء الغشائي للحاجز بين البطينين في القلب البشري. المجلة الأمريكية للتشريح 71 : 343-942.

الشكل 6.11 D و E: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء جامعة نورث كارولينا.

الشكل 7.11 A و B: معدّل عن كرامر. تجزؤ الجذع والمخروط وتشكل الجزء الغشائي للحاجز بين البطينين في القلب البشري. المجلة الأمريكية للتشريح 71 : 343، 1942.

الشكل 7.11 C: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء، جامعة نورث كارولينا.

الشكل 9.11: معدّل عن مارفن. داي روكو، غارديز، بوش لاسار، تثبيط فعالية Wnt يحرض تشكيل القلب من الأديم المتوسط الخلفي. الجينات في النماء 15 : 319، 2001.

الشكل 12.11 B و D: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء، جامعة نورث كارولينا.

الشكل 16.11 B و C: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 17.11 B: موافقة د. سوليك قسم

من ستيفنسون غودمان. التشوهات البشرية والشذوذات المتعلقة. نيويورك. مطبعة جامعة أوكسفورد 1993.

الشكل 17.14 A و D: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 25.14: منسوخ بالسماح من جروج، ويلسون تحديد الجنس والتمايز. فيزيولوجيا الإنجاب. نيويورك. مطبعة رافن 3-26 : 1988.

الشكل 32.14 C: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 34.14 A و C: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 35.14 B: موافقة د. غورلين. قسم الباثولوجيا القموية وعلم الوراثة. جامعة مينيسوتا.

الشكل 40.14 E: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 1.15: معدل عن نودن - تأثيرات اللحمية المتوسطة القحفية الوجهية الطيرية ومصيرها. النماء 103 : 140-121، 1988. شركة البيولوجيا المحدودة.

الشكل 2.15 A: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 2.15 B: معدل عن نودن. تأثيرات

الجراحة جامعة نورث كارولينا. الشكل 35.13: موافقة د. ناكاياما قسم الجراحة جامعة نورث كارولينا.

الشكل 36.13 D و E: منسوخ بالسماح من نيفليشيتين، فيربك. النماء الجنيني السوي والشاذ للمستقيم والشرح عند الأجنة البشرية. مبحث المسخيات.

الشكل 37.13 A و B: منسوخ بالسماح من نيفليشيتين النماء الجنيني السوي والشاذ للمستقيم والشرح عند الأجنة البشرية. علم الإمساخ 57 : 70-78، 1998.

الشكل 3.14 C: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 8.14 A و B: منسوخ بالسماح من ستيفنسون غودمان. التشوهات البشرية والشذوذات المتعلقة بها. نيويورك، مطبعة جامعة أوكسفورد 1993.

الشكل 9.14 D و E: منسوخ بالسماح من ستيفنسون غودمان. التشوهات البشرية والشذوذات المتعلقة بها. نيويورك. مطبعة جامعة أوكسفورد. 1993.

الشكل 10.14 D: موافقة د. سوليك قسم الخلية وبيولوجيا النماء جامعة نورث كارولينا.

الشكل 11.14 C: منسوخ بالسماح من ستيفنسون غودمان. التشوهات البشرية والشذوذات المتعلقة نيويورك: مطبعة جامعة أوكسفورد، 1993.

الشكل 16.14 A و B: منسوخ بالسماح

- ومصير اللحم المتوسطة القحفية الوجهية الطيرية. النماء. 103 : 140-121، 1988 شركة بيولوجيا المحدودة.
- الشكل 25.15: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.
- الشكل 6.15: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.
- الشكل 12.15: منسوخ بالسماح من كروملوف. الجينات HOX وتشكل النمط في الناحية الخيشومية من رأس الفقرة. اتجاهات في علم الوراثة 90 : 106-112، 1993.
- الشكل 13.15: معدل عن ترينور، كروملوف. الجينات HOX خلايا العرف العصبي، وتنشيط القوس الخيشومية. رأي حديث في بيولوجيا الخلية 13 : 698، 2001.
- الشكل 16.15 A: موافقة د. وراكاني منسوخ بالسماح من واركاني. التشوهات الخلقية. شيكاغو المنشورات الطبية في الكتاب السنوي.
- الشكل 16.15 B و D: موافقة د. غورلين قسم الباثولوجيا الفموية والوراثيات. جامعة منيسوتا.
- الشكل 17.15 C و D: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.
- الشكل 21.15 C: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء، جامعة نورث كارولينا.
- الشكل 22.15 C: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء، جامعة نورث كارولينا.
- الشكل 23.15 C: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.
- الشكل 25.15 C و D: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا التشريح. جامعة نورث كارولينا.
- الشكل 26.15 C و D: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.
- الشكل 27.15 C: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.
- الشكل 29.15 A و C: موافقة د. ادجرتون. قسم الجراحة الرأسية. جامعة فيرجينيا.
- الشكل 29.15 F و D: موافقة د. غورلين. قسم الباثولوجيا الفموية وعلم الوراثة. جامعة مينيسوتا.
- الشكل 33.15: منسوخ بالسماح من لانغمان، وورديمان أطلس التشريح الطبي. فيلادلفيا 1978.
- الشكل 1.16 A: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.
- الشكل 2.16 D و E: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.

- الشكل 3.16 F و G: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.
- الشكل 8.16: منسوخ بالسماح من مور: التشريح الموجّه سريريا، بالتيمور. ويليامز وويلكنز 1992.
- الشكل 10.16 E و G: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.
- الشكل 11.16 D-A: موافقة د. غورلين قسم الباثولوجيا الفموية وعلم الوراثة، جامعة مينيسوتا.
- الشكل 1.17 D و E: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.
- الشكل 2.17 C-A: نماء العين البشرية. الطبعة الثالثة، الجمعية البريطانية الطبية نيويورك: غرون وستراتون 1974.
- الشكل 3.17: معدّل عن مان نماء العين البشرية، ط3 الجمعية الطبية البريطانية، نيويورك، غرون وستراتون 1974.
- الشكل 4.17 A و B: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.
- الشكل 5.17: معدّل عن مان. نماء العين البشرية، ط3 الجمعية الطبية البريطانية. نيويورك. غرون وستراتون 1947.
- الشكل 9.17: معدّل عن آشيري. Pax6 ينير الطريق لنماء العين. رأي حديث في بيولوجيا الخلية 2001.
- الشكل 10.17: معدّل عن آشيري، بادان، غروس PAX6 ينير الطريق لنماء العين، رأي حديث في بيولوجيا العين 2001.
- الشكل 12.17: منسوخ بالسماح من ستيفنسون. التشوهات الخلقية والشذوذات المتعلقة به. نيويورك مطبعة جامعة أوكسفورد 1993.
- الشكل 1.19 A و B: معدّل عن اينغلاس.
- الشكل 1.19 C: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.
- الشكل 2.19 E: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.
- الشكل 3.19 C: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.
- الشكل 4.19: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.
- الشكل 5.19: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.
- الشكل 6.19 B: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.
- الشكل 8.19 C: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.
- الشكل 14.19: رُسم مرة ثانية عن كاناب.

- التنوع والطرارز في النخاع النامي. العلوم 274 : 1115، 1996.
- الشكل 16.19 A و B: موافقة د. سيلليرز. قسم الوراثة الطبية والجزيئية. مشفى غويس لندن.
- الشكل 20.19 C: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.
- الشكل 26.19 D: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.
- الشكل 31.19: منسوخ بالسماح من كروملوف، الجينات HOX وطرارز التشكل في الناحية الخيشومية من الرأس الفقري. اتجاهات في علم الوراثة 106-112، 1993.
- الشكل 32.19: مرسوم ثانية من فينكلشتاين بوسينيللي من رأس الذبابة إلى الدماغ الأمامي للتدبيات: قصة الـ otx و otd اتجاهات في علم الوراثة 1994.
- الشكل 33.19: رُسم ثانية عن روبنشتاين، ببجي. إطرارز الدماغ الأمامي الجنيني. رأي حديث في البيولوجيا العصبية 1998.
- الشكل 34.19: رُسم ثانية عن لومسدين إطرارز محور الفقرات العلوم 1996.
- الشكل 37.19: موافقة د. نانس. قسم التوليد وأمراض النساء. جامعة نورث كارولينا.
- الشكل 38.19: موافقة د. واركانبي. التشوهات الخلقية. شيكاغو، الكتاب السنوي للمنشورات الطبية 1971.
- الشكل 39.19: موافقة د. غورلين. قسم الباثولوجيا الفموية وعلم الوراثة، جامعة مينيسوتا.
- الشكل 40.19: موافقة د. غورلين. قسم الباثولوجيا الفموية وعلم الوراثة. جامعة مينيسوتا.
- الشكل 41.19: رُسم ثانية عن كورديس الوراثة الجزيئية لنماء العصب القحفي عند الفأر. نات ريف. نيوريسكي 2001.